

DIE $^{133}\text{XENON}$ -HIRNCLEARANCE
als Prüfparameter der Pharmakawirkung auf die
Hirndurchblutung

Hans-Joachim Scheuring

1972

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

DIE ¹³³XENON-HIRNCLEARANCE

als Prüfparameter der Pharmakawirkung auf die
Hirndurchblutung

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hans-Joachim Scheuring

aus München

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. P. Dieterle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.2.1972



Meinen Eltern

DIE $^{133}\text{XENON}$ - HIRNCLEARANCE

als Prüfparameter der Pharmakawirkung auf die
Hirndurchblutung

- 1 Geschichte und Entwicklung der HDB - Messung
 - 1.1 Erste Messungen von Durchblutungen
 - 1.2 Messung der Hirndurchblutung

- 2 Hirndurchblutungsmessungen mit $^{133}\text{Xenon}$
 - 2.1 Eigenschaften von $^{133}\text{Xenon}$
 - 2.2 Methodik
 - 2.2.1 Theorie
 - 2.2.2 Technik
 - 2.3 Auswertung der Kurven

- 3 Pharmaka als Therapiemittel für die zerebrale Insuffizienz
 - 3.1 Theorien
 - 3.2 Eigene Versuche mit Raubasin
 - 3.2.1 Vorstellung von Raubasin
 - 3.2.2 Patientengut
 - 3.2.3 Methodik
 - 3.2.3.1 Doppelblindversuch
 - 3.2.3.2 Versuchsablauf
 - 3.2.3.3 Dosierung
 - 3.2.3.4 Korrelation zwischen der HDB, dem $p_a\text{CO}_2$ und den pH - Werten des Blutes
 - 3.2.3.5 Mittelwertstatistik
 - 3.2.3.6 Differenzwertstatistik
 - 3.2.3.7 Signifikanz

- 4 Ergebnisse
 - 4.1 Klinisches Urteil
 - 4.2 Tabellarische Zusammenfassung der Messergebnisse
 - 4.3 Statistische Auswertung
 - 4.3.1 Gesamtkollektiv
 - 4.3.1.1 Mittelwertstatistik
 - 4.3.1.2 Differenzwertstatistik
 - 4.3.1.3 Kritische Betrachtung
 - 4.3.2 Eingeschränktes Kollektiv
 - 4.3.2.1 Mittelwertstatistik der HDB - Werte
 - 4.3.2.2 Differenzwertstatistik der HDB - Werte
 - 4.3.2.3 Signifikanz der HDB - Werte
 - 4.3.2.4 Aussagen über den CO_2 - Partialdruck
 - 4.3.2.5 Ergebnisse zu den Blutdruckmessungen
 - 4.4 Nebenwirkungen
 - 4.5 Kasuistik
- 5 Diskussion
 - 5.1 Zur $^{133}\text{Xenon}$ - Clearancemethode
 - 5.2 Zur Versuchsanordnung und zum Ablauf der Versuche
 - 5.3 Zur Patientenauswahl
 - 5.4 Zur Auswertung der Messergebnisse
 - 5.5 Zur klinischen Beurteilung
- 6 Zusammenfassung
- 7 Literaturnachweis

Die globale Bedeutung des Gehirns ist so groß," daß seine Durchblutung vom Rest des Körpers reguliert wird".Dieser Ausspruch von BAYLISS (21) macht in aller Deutlichkeit klar, wie sehr das ZNS von einer geregelten Durchblutung abhängt. Die Störungsbilder ungenügender Blutversorgung stehen zahlenmäßig an der Spitze aller neurologischen Erkrankungen. Die Folgen einer mangelhaften Durchblutung sind eine allgemeine oder örtliche Hypoxämie mit reversibler oder irreversibler Zellschädigung.Das Wunschziel der Therapie ist eine Verbesserung des zerebralen Blutdurchstromvolumens, sei es durch eine geeignete Herztherapie oder durch eine pharmakologische Beeinflußung des zerebralen Blutvolumens. Um solche therapeutische Maßnahmen ausreichend beurteilen zu können,benötigt man objektive Kriterien für die Bestimmung des Hirndurchblutungsvolumens in Abhängigkeit von der Zeit.Diese Verfahren müssen exakte quantitative Aussagen liefern,reproduzierbar sein,nach Möglichkeit regionale Messergebnisse ermöglichen und sollen keine schwerwiegenden evtl. komplikationsfördernden Eingriffe am Patienten benötigen.Ein solches Meßverfahren steht mit der ¹³³Xenon-Clearance zur Verfügung.

1 GESCHICHTE UND ENTWICKLUNG DER HDB - MESSUNG

1.1 Den ersten Schritt zur Messung von Durchblutungen im Körper überhaupt,machte HARVEY vor mehr als 300 Jahren (47), er entdeckte nämlich damals,daß das Blut im Körper zirkuliert und in den verschiedenen Teilen des Körpers verschiedene Geschwindigkeiten innehatte.Obgleich diese Entdeckung bemerkenswert war,fand sie kaum Beachtung;erst 1733 veröffentlichte STEPHEN HALES Ergebnisse (47),die er aus Untersuchungen an Menschen und Pferden erhalten hatte. Er maß dabei die Geschwindigkeit des Blutes anhand gewisser Größen,wie Kapazität des linken Ventrikels,des Aortendurch-

messers und des Pulsschlages.

Während des 19. Jahrhunderts wurden von verschiedenen Forschern Untersuchungen unternommen Strömungsgeschwindigkeiten auf direktem Wege zu erfassen. All ihre Versuche ergaben wenig genaue und zuverlässige Aussagen.

Einen bemerkenswerten Fortschritt machte STEWART im Jahre 1893 (47) mit folgender Methode. Er injizierte eine hypertone Salzlösung in eine Jugularvene und bestimmte deren Ankunft in einem anderen Gefäß durch die Ladungsänderung die dort entstand. Mehr auf klinische Forderungen abgestimmt waren Untersuchungen von KOCH (30) im Jahre 1922. Ein cm^3 verdünnter Fluoreszeinlösung wurde dabei in die Kubitalvene des einen Armes injiziert. In bestimmten Intervallen entnahm man nun aus der anderen Kubitalvene Blutproben; hierbei konnte man den Blutfluß anhand der Konzentrationsänderung bestimmen. Leider wiesen auch diese Methoden solch große Unzuverlässigkeiten und Schwierigkeiten in ihrer Durchführung auf, daß es unumgänglich war eine neue, einfache und zuverlässige Methode zur Bestimmung von Strömungsgeschwindigkeiten zu suchen.

BLUMGART und MITARBEITER (1) fanden 1927 eine völlig neue Methode, wobei sie sich erstmals einer Radioaktivität als Indikator bedienten. Zu diesem Zweck gaben sie Radium C zu NaCl. Dieses nun strahlungsaktive Salz wurde in aqua destillata gelöst und als Injektionslösung verwendet. Obwohl BLUMGART und MITARBEITER (1) bei der Herstellung ihrer Indikatorsubstanz und bei der Fertigung der relativ groben und hausgemachten Apparate große Schwierigkeiten hatten, konnten sie doch auf reproduzierbare Ergebnisse hinweisen. Wenn man auch kaum behaupten kann, daß ihre Methode einfach war, so schien sie doch ziemlich zuverlässig. Weitaus wichtiger aber war, daß sie einen neuen Weg wies, der es in Zukunft ermöglichte gültige und zuverlässige Aussagen über die Durchblutung von Körperteilen zu geben.

1.2

Messung der Hirndurchblutung

Trotz des Interesses vieler Forscher für die Anwendung radioaktiver Indikatorsubstanzen, bedurfte es doch noch vieler Vorbereitungen und der Beseitigung mannigfacher technischer Schwierigkeiten bis sich die Radioisotopen zur Bestimmung von Organdurchblutungen durchsetzen konnten. Bei der Hirndurchblutung beispielsweise waren Messungen mit radioaktiven Substanzen überhaupt erst möglich als SCHMIDT (49) und SHENKIN (51) den komplexen Durchblutungsmechanismus des Gehirns aufdeckten. Anders als bei den meisten Körperregionen laufen Arterien und Venen im Gehirn nicht parallel. Blut wird dem Gehirn durch vier Arterien zugeführt, die im Circulus Willisi anastomosieren. Ebenso wie diese bedeutende arterielle Verbindung, dienen die mehr peripher lokalisierten Anastomosen des Externakreislaufes dazu Strömungs- und Druckdifferenzen der großen Arterien auf das Gehirngewebe weitgehend auszuschließen. Der venöse Rückstrom erfolgt mittels der Sinus durales, in denen sich das venöse Blut aller Gehirnteile vermischt. Zusätzlich kommunizieren die Zerebralvenen mit den extrazerebralen Gefäßen der Vena Externa Jugularis und dem Plexus Venosus Spinalis (52). Hieraus wird ersichtlich, daß bei Messungen der Hirndurchblutung eine Berücksichtigung dieser Erkenntnisse unumgänglich ist.

Die ersten Aussagen über den zerebralen Blutfluß kamen von LENNOX und GIBBS (39) im Jahre 1932. Beide Autoren nahmen die O_2 - Differenz, im arteriellen Blut der Carotis und im venösen Blut der Jugularis Interna, als Index für die zerebrale Durchblutung unter der Voraussetzung, daß die Sauerstoffaufnahme im Gehirn konstant ist. Eine Allgemeingültigkeit dieser Annahme ist jedoch keinesfalls gegeben. Ein Jahr später berichtete GIBBS (8) über Versuche mit thermoelektrischen Nadeln. Eine Nadel konstanter Wärme wurde in ein Gefäß eingeführt. Der Grad der Abkühlung galt als Parameter der Durchblutung. Auch mit dieser Methode konnte GIBBS keine absoluten Aussagen erreichen. 1942 erhielt FERRIS (5) Durchblutungswerte von 250 - 400 ml/min für das ganze Gehirn. Er be-

diente sich dabei einer plethysmographischen Methode, bei der er von der Annahme ausging, daß der Schädel fest und sein Inhalt nicht komprimierbar sei. Bei Verschuß der abführenden Venen mittels einer Halsmanschette mußte also durch nicht gestörten arteriellen Zufluß der Liquor Cerebrospinalis in den Rückenmarkskanal ausweichen. Dort wurde die Druckzunahme durch eine Lumbalpunktion gemessen und als Index für die Durchblutung gewertet.

Wirklich befriedigende Resultate im Hinblick auf eine quantitative Erfassung der Hirndurchblutung beim Menschen lieferten die " inert gas method " von KETY und SCHMIDT (25) 1945 und die " indicator injection method " von GIBBS und MAXWELL (9) 1947. Sie gingen dabei von dem einfachen Gesetz aus, daß die Konzentration einer Flüssigkeit gleich ist dem Quotienten aus der Menge dieser Flüssigkeit und der Menge der Lösungsflüssigkeit:

$$C = \frac{I}{F} \quad , \text{daraus ergibt sich: } F = \frac{I}{C} \quad (4)$$

C = Konzentration der Indikatorsubstanz

I = Menge des Indikators

F = Blutfluß

Dieses Gesetz gilt auch für Messungen von Durchblutungen wenn dabei gewährleistet ist, daß die Indikatorsubstanz das Gefäßbett nicht verläßt, also nicht diffusibel ist. Diese Anforderungen wurden von Evans Blue erfüllt. Da mit dieser Methode zuverlässige Ergebnisse nur dann erhalten werden, wenn die Proben zur Konzentrationsbestimmung venöses Mischblut aus dem Gehirn enthalten, injizierten die Autoren nur Einzeldosen des Indikators. Damit ergab sich:

F ist proportional $\frac{I}{A}$, wobei A die Fläche

folgender Zeit - Konzentrationskurve ist (4) (Abb. 1).



Abb. 1

Skizze einer typischen Zeit - Konzentrationskurve (nach 56)

Der Vorteil der " indicator injection method " gegenüber der Methode mit inertem Gas ist der, daß man mit ihr die gesamte Hirndurchblutung messen kann und nicht nur die durchschnittliche Durchblutung pro Einheitsgewicht des durchsetzten Gewebes. Dennoch hat sich die " inert gas method " mehr durch-

gesetzt; wahrscheinlich deshalb weil sie technisch einfacher ist (56). Nach dem FICK'schen Prinzip (6) ergibt sich die Menge des Blutes, welches in der Zeit durch ein Organ fließt, aus der Menge eines von diesem Organ aufgenommenen Gases und der arteriovenösen Differenz der vom Blut beförderten Gasmenge. Da im Unterschied etwa zur Bestimmung der Lungendurchblutung oder des Herzminutenvolumens der vom Organ aufgenommene Sauerstoff beim Gehirn nicht direkt ermittelt werden kann und in starkem Maße die Aktivität des Stoffwechselgeschehens eingeht, erfordert die Messung die Verwendung eines Fremdgases, das in Blut und Gewebe gleichermaßen löslich und außerdem stoffwechselinert ist; darüber hinaus auch eine andere Berechnungsmethode, welche auf der Änderung der Konzentration in der Zeit und somit einer Integration beruht. Als dafür geeignetes Gas haben KETY und SCHMIDT (27) das Stickoxydul gewählt, welches in einer Beimischung von 15% zu 21% O_2 und 64% N_2 eingeatmet wird und in dieser niedrigen Konzentration auch keinen narkotischen Effekt hat. Entsprechend seiner Löslichkeit geht das Stickoxydul in das Blut und von dort in das Gewebe, auch in das Hirngewebe über. Laufende Entnahmen von arteriellem Blut und Hirnvenenblut (aus der Jugularis Interna, welche in Höhe des Bulbus Venosus Jugularis 97% Hirnvenenblut führt) vom Beginn der Atmung bis zur Erzielung eines völligen Sättigungsausgleiches, welcher nach 10 Minuten erreicht ist, ergeben abweichende N_2O - Konzentrationskurven zwischen arteriellem und venösem Blut (15), siehe Abb. 2.

Erklärung zu Abb. 2 :

A = Arterielle N_2O - Sättigungskurve

V = Venöse N_2O - Sättigungskurve

Schraffiert: = Integral der arterio-venösen Einzelwerte von N_2O

- A_m = Arterieller Mittelwert N_2O
 V_m = Venöser Mittelwert N_2O
 $A_m - V_m$ = Arterio-venöse Differenz N_2O
Weiß: = Integral der mittleren arterio-venösen Differenz
 N = Bestimmungszeit nach 10 Minuten

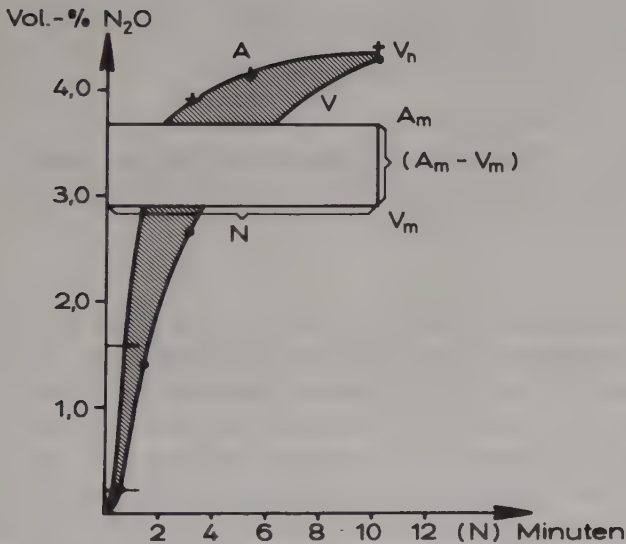


Abb. 2

Kurve einer Durchblutungsbestimmung nach der Original-KETY-Methode und der von SCHEINBERG und STEAD modifizierten Technik (nach 15)

Aus dem Integral der arteriovenösen Konzentrationsdifferenz in der Zeit, das planimetrisch oder rechnerisch (26,27), ent-

sprechend der Fläche zwischen den beiden Kurven bestimmt wird, ergibt sich ein Maß für die Geschwindigkeit der Gasaufnahme und somit auch die Größe der Hirndurchblutung (15):

$$TB = \frac{(Q_B)_t}{\int_0^t (A - V) dt}$$

Wobei:

TB = Gesamte Hirndurchblutung.

$(Q_B)_t$ = Menge der inerten Substanz,
aufgenommen in der Zeit t .

A = Arterielle Konzentration der Substanz

V = Venöse Konzentration der Substanz.

Nun kann aber die Gesamtmenge der inerten Substanz die vom Hirngewebe aufgenommen wird nur bestimmt werden, wenn die Zeit t so gewählt wird, daß zwischen Hirngewebe einerseits und venösem Blut andererseits Konzentrationsgleichgewicht herrscht. Dies ist erreicht, sobald die Konzentration im Hirngewebe $(C_B)_t$ gleich ist der Konzentration im venösen Hirnblut V_t . Um dieses Gleichgewicht herzustellen muß V_t mit λ multipliziert werden, wobei λ den Blutverteilungskoeffizienten der Substanz darstellt.

Um eine Einheit für die Hirndurchblutung zu erhalten, müssen beide Seiten der Gleichung noch durch das Gewicht W des Gehirns dividiert werden.

Man erhält:

$$\frac{(Q_B)_t}{W} = (C_B)_t = V_t \cdot \lambda = \frac{TB}{W} \int_0^t (A - V) dt$$

oder für:

$$CBF = \frac{TB}{W} = \frac{V_t \cdot \lambda}{\int_0^t (A - V) dt}$$

Da das Konzentrationsgleichgewicht nach $t = 10$ Minuten eingetreten ist (25), ergibt sich:

$$CBF = \frac{V_{10} \cdot 100}{\int_0^t (A - V) dt}$$

Dabei ist $\lambda = 1$ und wird auf 100g Gewebe pro Minute bezogen.

Seitdem Irène Curie und Frédéric Joliot im Jahre 1943 den ersten Fall einer künstlichen Radioaktivität beobachteten, sind zahllose weitere Fälle von künstlichen Radioaktivitäten aufgefunden worden. Damit wurde in willkommener Weise die Zahl der Indikatorstoffe erweitert. Gerade in der Medizin gewinnen diese künstlichen radioaktiven Isotopen als Strahlungsquellen immer mehr Bedeutung, da sie leicht dosierbar sind und zudem im Organismus verbleiben können, weil sie bei ihrem Abklingen in natürliche Stoffe übergehen. Durch ihre Anwendung erweitern sie in großem Maße die Methodik von Hirndurchblutungsmessungen hauptsächlich dadurch, daß sie es ermöglichten die Methode mit inertem Gas und die Indikator - Injektionstechnik wesentlich zu vereinfachen, indem eine extrazerebrale Messmöglichkeit besteht.

Bei der Indikator - Injektionsmethode markierten NYLIN und MITARBEITER (42,43) Erythrozyten mit Cr^{51} . Diese wurden zunächst in die eine Arteria Carotis Interna injiziert, dann in die andere. Nach jeder der beiden Injektionen wurden in exakten Abständen Proben aus beiden Jugularvenen entnommen. So erhielten NYLIN und MITARBEITER (42,43) vier Zeit-Konzentrationskurven mit deren Hilfe sie die HDB wesentlich zuverlässiger bestimmen konnten, als bei der Punktion von nur einer Arteria Carotis Interna. Da diese Technik jedoch zu aufwendig war gingen einige Autoren (41,45,55,54) einen anderen Weg. Sie beobachteten die Hirndurchblutung anhand von Zeit - Konzentrationskurven, die sie dadurch bekamen, daß sie das Radioisotop intravenös applizierten und einen Empfänger extrakranial anlegten. Gammastrahler, die das Gefäßbett nicht verlassen, wurden als Indikator benutzt. Der Nachteil dabei, war der, daß ohne ergänzende Messungen der Blutfluß einer bestimmten Region nicht erfaßt werden konnte, da die Indikator-dosis nicht bekannt war.

LASSEN und MUNCK (33) machten sich die Methode mit inertem Gas von KETY und SCHMIDT (27) zunutze. Anstelle von N_2O verwandten sie Kr^{51} . Dieses Isotop ist ein inertes Edelgas, das

die Blut-Gehirnschranke frei durchdringt. Als sehr schwacher β - Strahler mit einer äußerst geringen γ - Komponente besitzt es eine Halbwertszeit von 10,3 Jahren. Seine biologische Halbwertszeit beträgt 11 min. Die Meßtechnik war die gleiche wie bei der N_2O Inhalation, nur konnte man die Konzentration der Proben, anstelle von manometrischen Blutgasanalysen mit dem Van Slyke - Apparat, durch das Geiger-Müller - Zählrohr erfassen.

Wenn das Gehirn mit einer γ - strahlenden Substanz vollständig gesättigt ist, sei es durch Inhalation (18,44,56) oder durch intraarterielle Injektion (2,11,16,17,19,20,22,23,34,35) sind absolute Aussagen über den zerebralen Blutfluß, unabhängig vom spezifischen Gewicht des Gehirns, möglich.

Man bedient sich bei dieser Methode einer einzigen, schnell ablaufenden Injektion in die Arteria Carotis Interna. Das Gas diffundiert rasch in das Hirngewebe, wo es auf der ipsilateralen Seite der i.a. Applikation, von außen her, durch einen Szintillationszähler erfaßt wird. Ein Direkt-schreiber zeichnet das Ergebnis als Exponentialfunktion auf. Das Blut, das nach der Injektion in das Gehirn strömt ist frei von der Indikatorsubstanz und die Diffusion der Substanz vom Hirngewebe ins Blut ist schnell genug um zwischen Hirngewebe und venösem Blut ein Konzentrationsgleichgewicht herzustellen. Daher ist der Diffusionsgrad und der graduelle Abfall der Radioaktivität, der vom Zählrohr aufgenommen wird, abhängig vom Maße des arteriellen Blutflusses unter dem Zählrohr.

2

HIRNDURCHBLUTUNGSMESSUNG MIT ^{133}Xe

Mittel der Wahl für die Clearancemethode sind Kr^{85} und ^{133}Xe . Beide Substanzen können intraarteriell injiziert werden und genügen den oben gestellten Forderungen. Sie sind stoffwechselinert, in Blut und Gewebe gleicherweise rasch löslich und werden bei einer Lungenpassage nahezu restlos abgeatmet.

2.1

Eigenschaften von ^{133}Xe

Wir führten unsere Messungen mit dem radioaktiven ^{133}Xe , einem Isotop des Edelgases Xenon, durch. Die physikalischen Daten werden vom Radiochemical Center, Amersham, Großbritannien, von dem das Radioisotop angeliefert wurde, wie folgt angegeben:

Halbwertszeit	5,27 d
β -Energie (maximal)	0,34 Mev (100%)
γ -Energie	<u>0,081 Mev (35%)</u>
internal Conversion	65%
Herstellung	$\text{U (n,f)} : ^{133}\text{Xe}$ (Spaltung von Uran durch Neutronenbeschuß)

Halbwertsdicke für Gammastrahlung 0,025 cm Blei

Maximal tolerable Konzentration

in Luft 10^{-5} mCi/cm^3

Zusammensetzung:

98% ^{133}Xe

2% $^{133\text{m}}\text{Xe}$

Spuren von ^{131}Xe und ^{85}Kr

Gemessen wurde die Gammastrahlung.

Wichtig bei der Anwendung von ^{133}Xe ist die Frage nach seiner Strahlenbelastung. Wie schon dargelegt, wird das applizierte Radioisotop äußerst rasch vom Körper ausgeschieden. Diese schon von der Technik her geforderte Voraussetzung ermöglicht es die Patienten einer nur minimalen Strahlenbelastung auszusetzen. LASSEN (36) hat bei intracarotider Injektion von 5 mCi nämlliche Strahlendosen angegeben:

Trachealschleimhaut	96,5 mrad
Lunge	17,5 mrad
Fettgewebe	8,8 mrad
andere Gewebe	1,6 mrad
Gonaden	1,1 mrad
Vorderer Anteil der homolateralen Hemisphäre	86,0 mrad

Der größte Anteil der Strahlenbelastung geht dabei auf Kosten der β -Komponente. Wie aus den ermittelten Werten ersichtlich wird, sind Organ- und Gewebsschäden völlig auszuschließen, zumal bei unseren Messungen nur ca. 0,5 mCi injiziert wurden.

2.2 Methodik

2.2.1 Theorie

Ausgangspunkt war wiederum das FICK'sche Prinzip (9) oder genauer formuliert: das Prinzip von der Erhaltung eines Stoffes. Dieses behält dann seine Gültigkeit, wenn eine Substanz, die nicht am Stoffwechsel teilnimmt, nur durch die Arterien ins Gewebe gelangt und auf venösem Wege wieder abflutet:

$$\frac{dQ_i}{dt} = W_i \cdot \frac{dC_i}{dt} = F_i (C_a - C_{v_i}) \quad (I)$$

Dabei bedeuten:

- Q_i = Menge der Substanz im Gewebe
- C_i = Konzentration der Substanz im Gewebe
- W_i = Gewicht des Gewebes
- F_i = Blutfluß im Gewebe
- C_a = Konzentration der Substanz in der Arterie
- C_{v_i} = Konzentration der Substanz in der Vene

Unter der Voraussetzung, daß die Substanz im abströmenden Blut ständig im Gleichgewicht mit der Substanz im Gewebe ist, folgt:

$$C_{v_i} = C_i / \lambda_i \quad (II)$$

wobei λ_i = Blut-Gewebeverteilungskoeffizient der Substanz.

Diese Beziehung erlaubt eine Auflösung von Gleichung (I) nach C_i zu einer beliebigen Zeit T :

$$C_i(T) = \lambda_i k_i \cdot e^{-k_i t} \int_0^T C_a \cdot e^{-k_i t} dt \quad (III)$$

für den Zeitpunkt einer Anhäufung der Indikatorsubstanz im Gewebe, und:

$$C_i(T) = C_i^0 \cdot e^{-k_i T} \quad (IV)$$

für die Clearance eines Gewebes, wobei C_i^0 die Anfangskonzentration der Substanz darstellt. Die arterielle Konzentration kann dabei vernachlässigt werden, deshalb:

$$k_i = \frac{F_i}{W_i \lambda_i} \quad (V)$$

und: $f = \frac{F}{W} \quad (VI)$

Für unterschiedlich perfundierte Gewebe gilt (29) statt (IV):

$$\bar{C}_i(T) = \sum \frac{1}{\sum W_i} (W_i \cdot \bar{C}_i^0 \cdot e^{-k_i T}) \quad (VII)$$

$\bar{f}$ ist der Durchblutungswert für eine Gewebsart, man erhält dafür aus den Gleichungen (V), (VI) und (VII):

$$\bar{f} = \frac{1}{\sum W_i} \cdot W_i f_i \quad (VIII)$$

und aus (V) und (VI): $\bar{f} = \bar{k} \cdot \lambda \quad (IX)$

- wobei k = der Regressionsfaktor der Summationskurve der verschiedenen Einzelabschnitte der Clearancekurve ist
- und f = den durchschnittlichen Blutfluß/Gewichtseinheit bedeutet.

Nun besteht das Gehirn aber nicht aus einem homogenen Gewebe. FREYGANG und SOKOLOFF (7) und andere zeigten, daß sich das Gehirn in zwei große Strukturgruppen aufgliedert. Einmal in die der grauen, zum anderen in die der weißen Substanz. MALLET und VEALL (57) und HØEDT-RASMUSSEN (16) fanden heraus, daß die Clearancekurve in zwei Komponenten zerlegt werden kann und daß aus diesen " zwei Phasen der Blutfluß der grauen und weißen Substanz berechnet wird " (16). Daher gilt in Anlehnung an Gleichung (IV):

$$N(T) = I_{c_0} \cdot e^{-k_c t} + I_{w_0} \cdot e^{-k_w t} \quad (X)$$

Dabei ist:

- $N(T)$ = Impulsrate der Gesamtkurve zur Zeit T
- I_{c_0} = Impulsrate des Ausgangspunktes der Clearance der grauen Substanz
- I_{w_0} = Impulsrate des Ausgangspunktes der Clearance der weißen Substanz
- k_x = Regressionsfaktor für die graue bzw. weiße Substanz

2.2.2 Technik

Zur Erfassung der vom Indikator ausgesandten Quanten benutzten wir den Dualmeßstand der Firma PICKER CORPORATION,

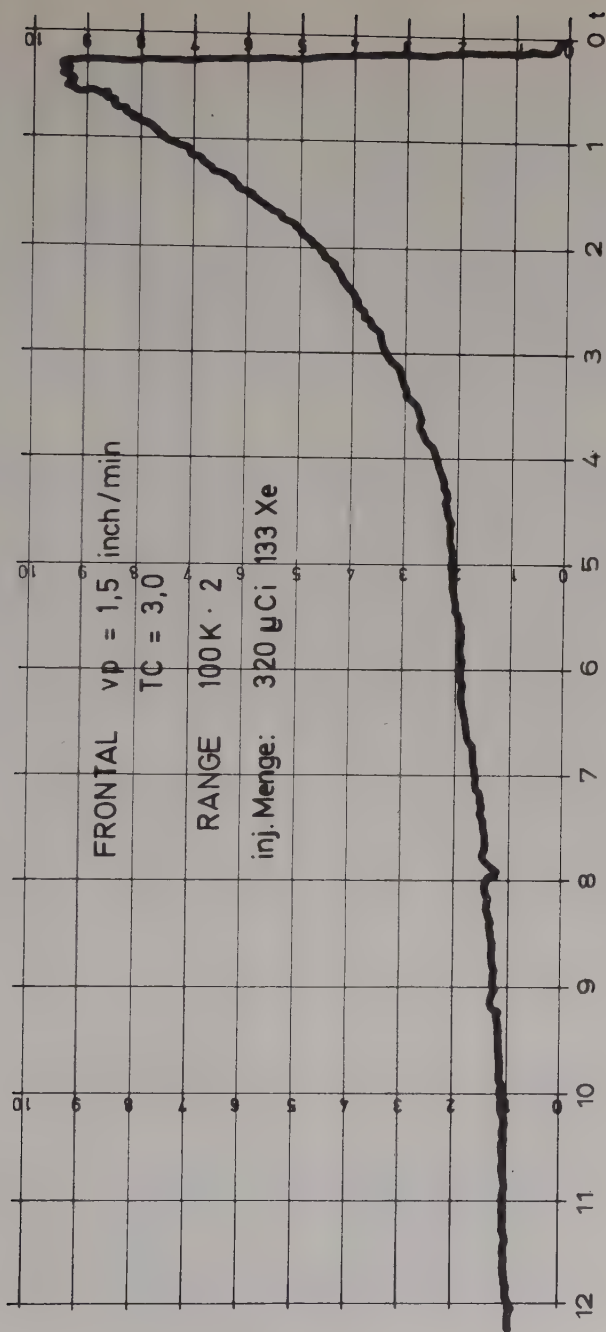


Abb. 3
Clearancecurve

Cleveland, Ohio (46). Mittels zweier Szintillationszähler, die mit 1,5" Natriumjodidkristallen ausgestattet waren und zweier 20° Flat-Field Kollimatoren gelingt es die Aktivität des gewünschten Gebietes einwandfrei zu erfassen. Ein Direktschreiber zeichnete die Impulszahlen auf ein mit konstanter Geschwindigkeit laufendes Papier auf. Zur Kontrolle wurden alle Meßwerte noch auf einen Magnetbandspeicher aufgenommen und wiederum mit dem Direktschreiber graphisch dargestellt. Die aufgezeichnete Kurve entspricht der Abb. 3.

Bei der Messung lagen die Patienten völlig horizontal. Der Kopf war in einer Schaumgummiwanne unverrückbar festgehalten. Nach einer Lokalanästhesie wurde die Arteria Carotis Interna mit einer dünnen Kanüle selektiv punktiert. Zur Sicherheit waren bei den meisten Patienten noch 10 ml einer isotonen Kochsalzlösung eingespritzt worden; berichtete der Kranke über ein Kältegefühl in der ipsilateralen Stirnhälfte und zeigte sich ebenso eine weiße Verfärbung der ipsilateralen medialen Nasenwurzelregion, so war eine einwandfreie Punktion gesichert. Danach wurden die beiden Szintillationszählrohre angelegt - frontal über dem Tuber Frontale, parietal ca. 7cm über dem Meatus Acusticus Externus - und das Isotop injiziert. Gleichzeitig mit der Applikation des Indikators begann die Aufzeichnung der ausgesandten Impulsraten.

2.3

Auswertung der Kurven

Die Auswertung der Kurven erfolgte dergestalt, daß die linear geschriebene Gesamtkurve auf halblogarithmisches Papier übertragen wurde. Auf der Abszisse war die Zeit - numerisch - auf der Ordinate die jeweilige Impulszahl - logarithmisch - aufgeführt. Nach HØEDT-RASMUSSEN (17) kann diese monoexponentielle Kurve in zwei Komponenten zerlegt werden, einmal in einen schnellen Anteil, repräsentativ für die

graue, zum anderen in einen langsamen Teil, gültig für die weiße Hirnsubstanz (siehe Abb. 4). Die Gleichung (X) kann also folgendermaßen geteilt werden:

$$I_{c_t} = I_{c_o} \cdot e^{-k_c t} \quad \text{und} \quad I_{w_t} = I_{w_o} \cdot e^{-k_w t}$$

oder allgemein: $I_t = I_o \cdot e^{-k t}$

Nach Umwandlung ergibt sich eine Gerade der Art:

$$\frac{\ln I_o - \ln I_t}{t} = k$$

Setzt man: $I_t = \frac{1}{2} I_o$ und $t = \frac{T}{2}$ (Halbwertszeit),

dann erhält man für k:

$$k = \frac{0,693}{T/2}$$

und nach Gleichung (IX): $f = CBF = \lambda \cdot \frac{0,693}{T/2} \cdot 100$

Für den Gesamtkomplex wird $\lambda = 100$ angenommen, da die NDB jeweils auf 100g Hirngewebe bezogen wird. Das Verhältnis von grauer zu weißer Substanz ist hierbei 60 : 40, die mittlere Hirndurchblutung demzufolge:

$$CBF_m = 0,6 \cdot CBF_c + 0,4 \cdot CBF_w$$

(Genaue Angaben über Methodik und Auswertung anhand von Bilddokumenten finden sich bei HITZER (13)).

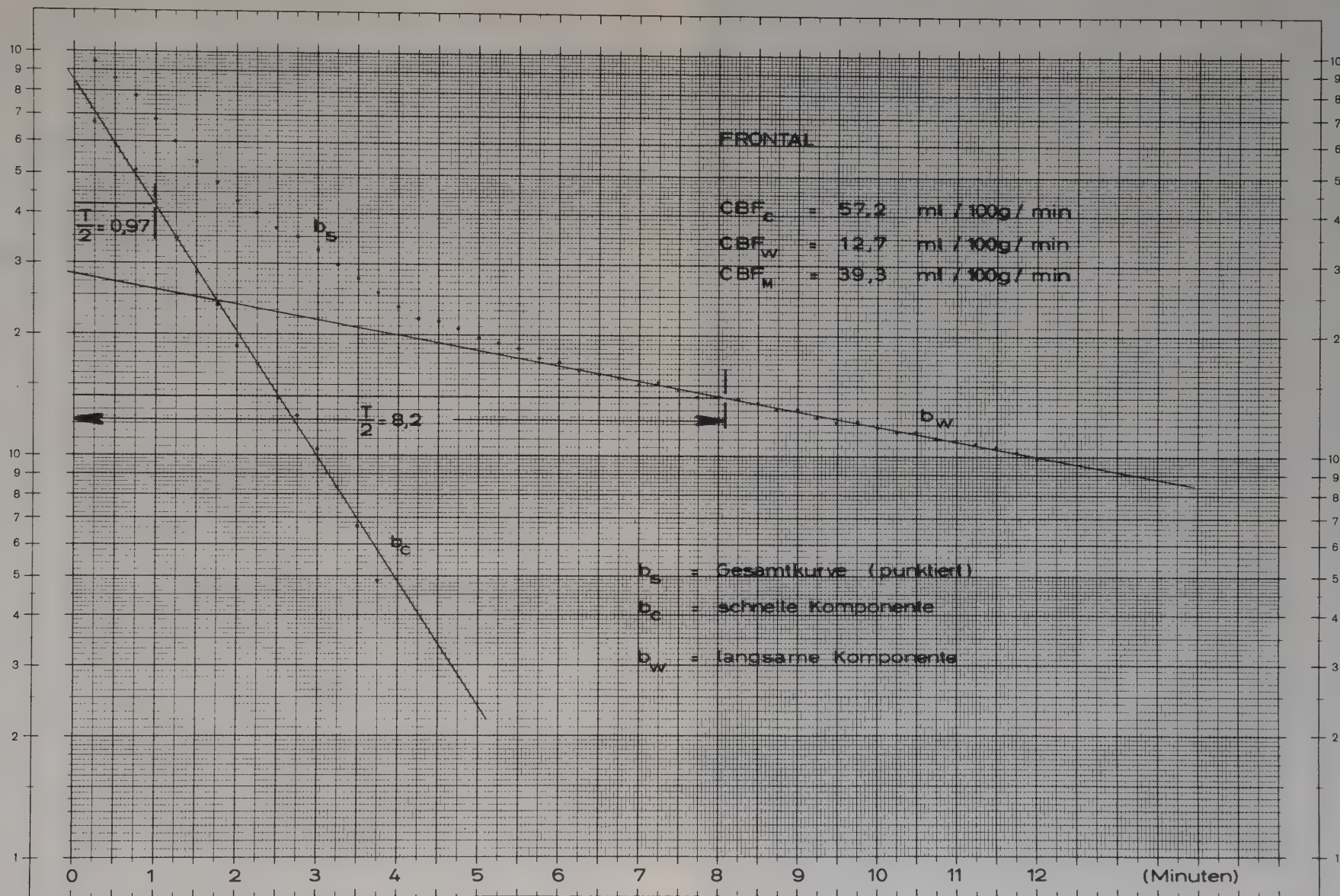


Abbildung 4: Graphische Auswertung der Clearancekurve in Abbildung 3

PHARMAKA ALS THERAPIEMITTEL FÜR DIE ZEREBRALE INSUFFIZIENZ

3.1

Theorien

Während eine pharmakologische Beeinflußbarkeit der Koronargefäße heute unbestritten ist, wird eine solche für den zerebralen Bereich zum Teil noch völlig abgelehnt, zum Teil sehr unterschiedlich eingeschätzt. Diese negativistische Einstellung beruht wohl in erster Linie darauf, daß über die Faktoren, die die Hirndurchblutung beeinflussen, und ihr zu einer Sonderstellung im Körperkreislauf verhelfen, zu wenig objektivierbare Aussagen über sie selbst, ihre Abhängigkeit und ihr Zusammenspiel, vorhanden sind.

Um dem Gehirn seine volle Funktionsfähigkeit zu verleihen, muß es von Stoffwechsel- und Sauerstoffschwankungen des übrigen Kreislaufes möglichst ausgeschlossen werden. Dazu bedarf es aber eines eigenen Regulationsmechanismus', der sicherlich im ZNS selbst gesucht werden muß. Man unterteilt den zerebralen Kreislauf infolgedessen in zwei Teile. So werden die großen Gefäße, die ihm Blut zuführen, Carotis und Vertebralis, ebenso wie die Gefäße der Gehirnoberfläche, als "extrazerebraler" Teil der Hirndurchblutung bezeichnet (21). Als "intrazerebraler" Gefäßanteil gilt das Netzwerk kleiner Arterien, Kapillaren und Venolen innerhalb des eigentlichen Gehirngewebes, das in seiner Vielzahl der Dichte der Neuronen und axonalen Dendriten weitgehend proportional ist (21). Um obige Forderung zu erfüllen, ist es einleuchtend, daß dieser "intrazerebrale" Teil auf vasomotorische und humorale Kontrollorganismen meist anders reagiert als der "extrazerebrale" Gefäßabschnitt. Wie nun schon erwartet, beantworten die Gehirngefäße eine Steigerung des "äußeren" Blutdruckes mit einer Vasokonstriktion, eine Senkung mit einer Dilatation, womit in beiden Fällen eine konstante "innere" Durchblutung gesichert ist.

Doch wäre es falsch dem "intrakraniellen" Regelkreis eine generelle Monopolstellung in Bezug auf die HDB einzuräumen. Vorgeschaltete Regulationsmechanismen, wie Baro- und Chemo-rezeptoren im Carotissinus, sorgen - unter Normbedingungen - für eine Anpassung des "extrakraniellen" Blutdruckes auf ein konstantes Niveau. Erst wenn eine Nivellierung dieses Sollwertes aufgrund verschiedener Störungen - wie z.B.: Hypertonie oder Herzinsuffizienz - nicht mehr möglich ist, schalten sich die Regelgrößen im Schädelinneren ein, um dem ZNS für seine Funktionsfähigkeit ein weitgehend gleichbleibendes Milieu zu erhalten. Man nennt dieses Phänomen Selbststeuerung oder Autoregulation.

Zur Darstellung dieser Autoregulation kann der zentrale Strömungsdruck auf zwei Arten verändert werden. Einmal durch eine Blutdruckänderung im großen Kreislauf (32, 58). Zum anderen dadurch, daß man den Liquordruck und damit - Hand in Hand - den venösen Tonus variiert (24, 58).

LANGFITT und KASSEL (32) unternahmen dazu Versuche an Rhesusaffen. Sie konnten zeigen, daß trotz zum Teil erheblicher Änderungen des extrakraniellen Druckes die Hirndurchblutung unverändert blieb - außer bei extrempathologischen Werten -, und die Begründung hierfür mit einer Widerstandsänderung des zerebrovaskulären Gefäßapparates zu erklären ist. Die Fähigkeit zur Autoregulation in einer vorgegebenen Situation ist demzufolge abhängig vom anfänglichen Grad der Dilatation der Gefäße. Dieser wiederum wird von der Wechselwirkung anderer tonusvermindernder bzw. erhöhender Faktoren, einschließlich des pO_2 , des pCO_2 , von vasoaktiven Aminen und verschiedenen anderen Drogen maßgeblich beeinflusst. So findet man, daß bei arteriellen pCO_2 - Werten, die über 70 - 90 mmHg liegen bereits eine maximale Vasodilatation vorliegt und die HDB dem Blutdruck völlig passiv gegenübersteht. Bei CO_2 -Spannungen, die zwischen 20 und 80 mmHg liegen, erfolgt eine lineare Anpassung der HDB, unterhalb 20 mmHg jedoch

kann keinerlei Abfall mehr registriert werden, wahrscheinlich eine Folge der kompetitiven und übermächtigen Wirkung des hypoxischen Stimulans (58). Dies beweist, daß besonders dem $p\text{CO}_2$ in Bezug auf die HDB eine große Bedeutung zukommt.

Wirkungen, die auf Veränderungen des intrakraniellen Druckes basieren, wurden von JELSMÄ (24) beobachtet. Auch hierbei konnte der autoregulative Charakter des ZNS gezeigt werden. An dieser Stelle Einzelheiten anzuführen, würde zu weit führen.

Bei der Suche nach den Mechanismen, die hinter diesen Vorgängen stehen, mögen drei allgemein verbreitete Theorien genannt werden:

- 1) Die Gewebsdrucktheorie, die zwar unbestritten eine gewisse Rolle spielen mag, dies jedoch nur unter extrem pathophysiologischen Voraussetzungen.
- 2) Die Muskeltheorie, die auf der Annahme basiert, daß die physiologische Spannung in der längsgestreiften Muskulatur der Arterienwände für den Grundtonus der zerebralen Widerstandsgefäße verantwortlich ist.
- 3) Die Stoffwechseltheorie. Sie sagt, daß dieser Grundtonus, siehe oben, sekundär durch die Wirkung der biochemischen Substanzen, wie sie einerseits durch normale Stoffwechselvorgänge, andererseits als Folge eines Energiedefizites freigesetzt werden, beeinflußt wird. In Korrelation zu 2) sei bemerkt, daß bei einer Blutdrucksteigerung auch die Durchblutung steigt. Dies ergibt einen erhöhten CO_2 -Transport, welcher seinerseits zu einer Vaskonstriktion führt.

In Anlehnung an die obigen Ausführungen ergibt sich: Nicht ein einzelner Faktor ist für die Autoregulation der HDB verantwortlich, sondern das Zusammenwirken mehrerer, wobei dem PO_2 , dem PCO_2 und dem pH, die aber nur als zwei Faktoren von

vielen - zum Teil vielleicht noch unbekannten - in die Gleichung eingehen, eine wesentliche Bedeutung zugestanden werden muß. Hierin mag auch die Begründung liegen, warum manche Autoren noch immer eine Veränderung des PCO_2 als die einzige Möglichkeit bezeichnen die HDB zu beeinflussen. Zahlreiche klinische und experimentelle Erfahrungen haben jedoch gezeigt, daß auch mit anderen Mitteln eine Verbesserung der HDB erreicht werden kann. Von grundlegender Bedeutung ist dabei die Ausgangslage (14, 28, 29, 50). Einige Autoren unternahmen Versuche an Gesunden oder an Personen mit nur lokalen Gefäßstörungen, andere bei solchen, die offensichtlich unter gewöhnlicher Hypertonie oder an kardialer Insuffizienz litten und kamen zum großen Teil zu negativen Aussagen.

Dazu darf folgendes gesagt werden:

- 1) Wie vorhin ausgeführt, unterliegt das Hirngewebe einer Homöostase, die sich in einem sehr weiten Bereich als äußerst funktionsfähig erwiesen hat und nur unter pathologischen Bedingungen ihren Dienst versagt. - Dann nämlich, wenn diese Autoregulation - z.B. durch zerebralsklerotische Allgemeinveränderungen - gestört ist und der "intrakranielle" Blutdruck den "extrakraniellen" Werten nahezu passiv gegenübersteht. Es ist nun nicht einzusehen, weshalb diese intakte Selbststeuerung durchbrochen werden sollte, wo doch offensichtlich erst ein mehr oder minder großer Verlust dieser autoregulativen Fähigkeit zu einer Minderdurchblutung führt, wir also vielmehr versuchen müssen einen oder mehrere dieser ausgefallenen Größen zu ersetzen und nicht wie bei einer Applikation von Pharmaka beim Gesunden diese Größen mit Gewalt entgegen ihrer natürlichen Bestimmung ändern zu wollen.
- 2) Bei lokalen Gefäßstörungen mag sich eine Pharmakaapplikation auswirken und zu einer Verbesserung dieser lokalen

Durchblutung führen. Bei der Anwendung des FICK'schen Prinzips (6), auf dem ja nahezu alle Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der HDB basieren, ist eine solche Gefäßstörung mit den heutigen Mitteln aber nicht zu erfassen, ebensowenig wie deren eventuelle Verbesserung (15).

- 3) Eine Verbesserung der zerebralen Durchblutung bei Patienten, die unter Hochdruckerscheinungen leiden ohne damit verbundene zerebrale Gefäßveränderungen aufzuweisen, ist ebenso wenig zu erwarten, wie bei kardial Insuffizienten. Hier wie dort ist wohl in erster Linie eine Therapie des Grundleidens vorzunehmen, zumal pathalogische Werte der HDB oft gar nicht vorliegen, eine eventuelle Steigerung deshalb weder nützlich erscheint noch erwartet werden kann (15).

Aus diesen Darlegungen kann gefolgert werden, daß sich eine Untersuchung über Pharmaka, die sich im positiven Sinne auf die HDB auswirken sollen, auf solche Fälle beschränken muß, bei denen eine verminderte Durchblutung, aufgrund diffuser zerebraler Gefäßerkrankungen, vorliegt.

Zwei wichtige Aspekte gilt es noch zu betrachten. Die Zuverlässigkeit des Fick'schen Prinzips ist an die Voraussetzung gebunden, daß keinerlei Shunts bestehen, sei es durch krankhafte Prozesse wie arteriovenöse Aneurysmen oder physiologischerweise vorkommende Shunts. Da wir es im folgenden mit Vergleichsmessungen zu tun haben, kommt den absoluten Werten keine sehr große Bedeutung zu, obwohl es nicht völlig auszuschließen ist, daß gerade durch Verabreichung von Pharmaka solche Shunts hervorgerufen werden können. Subjektive und objektive Allgemeinbefunde sollen deshalb für eine Beurteilung mitausschlaggebend sein.

Der andere Aspekt ist jener, daß von manchen Autoren der Standpunkt vertreten wird arteriosklerotisch veränderten

Gefäßen generell die Fähigkeit abzusprechen ihren Tonus zu verändern. Untersuchungen mit CO₂-Beatmung von HEYCK und anderen (14,15) zeigten jedoch einen in dieser Hinsicht eindeutig positiven Effekt.

3.2 Eigene Versuche mit Raubasin

Auf dem internationalen Symposium "Vasoaktive Pharmakotherapie bei Durchblutungsstörungen" in Wien vom 5.-7. 12. 1968, erklärte GOTTFSTEIN (10) zum Thema "Hirn" in seinem Schlußwort: "Raubasin ist zweifellos eine pharmakologisch sehr interessante Substanz, aber wir wissen noch nicht genau, wann, wo und ob sie die Hirndurchblutung beeinflußt. Alle bisherigen Ergebnisse müßten jetzt mit dem Doppelblindversuch nachgeprüft werden."

Genau dies war Ziel unserer Versuchsreihe.

3.2.1 Vorstellung von Raubasin

Raubasin ist ebenso wie Reserpin oder Ajmalin ein Alkaloid der Rauwolfia, doch sind die Wirkungsunterschiede beträchtlich. Während Reserpin primär zentral angreift, einen sedativen und antihypertensiven Effekt hat, und Ajmalin negativ inotrop wirkt, besitzt Raubasin eine vorwiegend peripher sympatholytische Funktion. Demnach böte sich dieses Alkaloid als geradezu ideales Mittel zur Behebung von Durchblutungsstörungen an, sind die Beta-stimulierenden Sympathomimetika doch bei pektanginösen Beschwerden und Hypertonikern kontraindiziert.

Bei unseren Untersuchungen sollte festgestellt werden ob und wie weit durch Raubasin bei Zerebralsklerotikern eine Steigerung der HDB zu erreichen ist und welche Auswirkungen

auf den Kreislauf dabei zu beobachten sind!

3.2.2 Patientengut

An insgesamt 51 Patienten wurden Untersuchungen vorgenommen.⁴³ (Männer und Frauen) konnten in die Beurteilung einbezogen werden. In 22 Fällen war ein anamnestisch zurückliegender Insult nachweisbar. Unter den Begleitdiagnosen waren ferner Hypertonie - 10 mal- Diabetes mellitus - 4 mal- eine Claudicatio intermittens - 2 mal - vertreten. 8 Patienten mußten von der Beurteilung ausgeschlossen bleiben, fünf von diesen verstarben vor der Nachuntersuchung, die anderen drei erschienen zur Kontrollmessung nicht mehr.

3.2.3 Methodik

Die Erfassung der Hirndurchblutung wurde nach der Gamma-Clearancemethode mit ¹³³Xenon als Indikatorsubstanz, ausgeführt.

3.2.3.1 Doppelblindversuch

Zur Ausschaltung eventueller Suggestiveffekte, Zufallserfolge oder anderweitig bedingter Imponderabilien wurde die Technik des Doppelblindversuches angewandt. Der Vorgang war folgender:

- 1) Der Inhalt der Präparate war weder Patient noch Arzt bekannt.
- 2) Eine Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Gruppen wurde rein zufällig durch Losentscheid vorgenommen.
- 3) Messergebnisse der HDB wurden von vier verschiedenen Auswertern ohne Kenntnis der applizierten Präparate errechnet.
- 4) Proben für Blutgasanalysen waren mit Codenummern versehen, Rückschlüsse auf Patient und Präparat nicht möglich.

- 5) Zwei unabhängige Institute erstellten die statistischen Aussagen.
- 6) Erst nach Fertigstellung aller, auch der statistischen Berechnungen wurde die Entschlüsselung der Präparate durchgeführt, den jeweiligen Patienten die gefundenen Werte zugeordnet, Ergebnisse in Befundbögen und Tabellen zusammengefaßt.

3.2.3.2 Versuchsablauf

Die Leitung der Versuche lag in den Händen von Dr. Johannes Klemm, München. Die Patienten wurden von Prof. Dr. G. Harrer, Leiter der Neurologischen Klinik, Salzburg zur Verfügung gestellt. Dr. U. Melnizky, ebenfalls von der Neurologischen Klinik in Salzburg traf die Auswahl der Patienten.

Ort der Versuche war die Neurologische Klinik, Salzburg. Versuchsbeginn war der 15.11.1969, Ende der 14.2.1970.

Gemessen werden sollte die Hirndurchblutung, vor irgendwelcher Verabreichung von Pharmaka mit durchblutungsspezifischen Effekten, direkt nach i.v. Applikation - bei Patienten, die für eine parenterale Therapie bestimmt waren - und nach 28-tägiger Medikation. Bei jeweils der Hälfte der Patienten wurde das Mittel dabei oral bzw. parenteral angewandt.

3.2.3.3 Dosierung

Von der Herstellerfirma Boehringer Mannheim, wurde folgende Dosierung empfohlen:

Für i.v. Gaben: 2 x 0,1 mg pro kg Körpergewicht täglich

Für p.o. Gaben: 3 x 20 mg täglich (in Drageeform)

3.2.3.4 Korrelation zwischen der HDB, dem $p\text{CO}_2$ und den pH-Werten des arteriellen Blutes

Bereits im Jahre 1947 wiesen KETY und SCHMIDT (27) daraufhin, daß zwischen der Hirndurchblutung und dem CO_2 - Partialdruck ein enger Zusammenhang besteht. Vielfältige Untersuchungen in späterer Zeit untermauerten diese Feststellung. So zeigte sich, daß bei erhöhter CO_2 - Konzentration in der Einatemluft auch die Durchblutung ansteigt. Exakte HDB-Messungen unterliegen also der Forderung nach einem konstanten CO_2 - Gehalt in der Einatemluft. Da dies jedoch nur mit einer aufwendigen Versuchsanordnung bewerkstelligt werden kann, bietet sich ein wesentlich einfacherer Ausweg an. Man nimmt eine Änderung der Durchblutungsvolumina, gemäß den CO_2 - Schwankungen in Kauf und rechnet mittels anderer Größen auf einen CO_2 - Standardwert zurück. HARPER, JENETT und LITTLEJOHN (12) wandten ein solches Verfahren, speziell in Verbindung mit der $^{133}\text{Xenon}$ clearance an und untersuchten dabei, welche der beiden Komponenten der Clearancekurve mehr betroffen ist und was für Aussagen sich dazu machen ließen.

Bei ihren Versuchen mit Rhesusaffen kamen sie zu dem Schluß, daß die mittlere Durchblutung eine weit engere Beziehung zur CO_2 - Konzentration aufweist und auch geringeren Schwankungen unterliegt.

Das Diagramm in Abb. 5 gibt Aufschluß über die Beziehung der Durchblutungsänderung (in %) zu den arteriellen CO_2 - Spannungen (in mmHg).

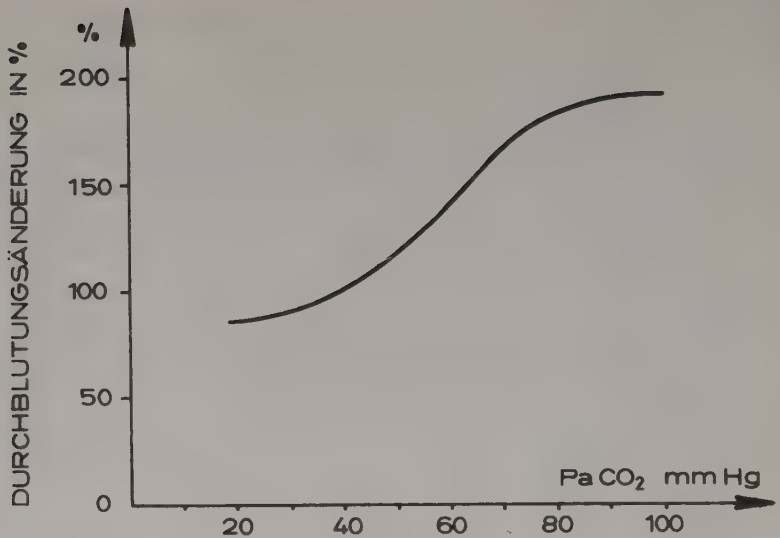


Abb. 5

Durchblutungsänderung in Abhängigkeit vom $P_a\text{CO}_2$
(nach 12)

Wir bezogen bei unseren Berechnungen alle Werte auf einen konstanten $p\text{CO}_2$ arteriell = 40 mmHg, der in Abb. 5 einer Durchblutungsänderung von 100 entspricht. Tabelle 1 zeigt, welche Korrekturfaktoren den einzelnen Partialdruckwerten entsprechen. Zu beachten ist lediglich, daß anstelle von $p\text{CO}_2 = 100\%$, der Normwert mit 1,00 angesetzt ist.

Um zufällige Fehlerquellen auszuschalten, wurde obendrein der pH - Wert des Blutes ermittelt, desgleichen der Bikarbonatgehalt. Eine Beziehung zwischen Partialdruck, dem pH und der Bikarbonatkonzentration ergibt sich durch Umwandlung folgender Gleichung (48):

Gleichung nach Henderson - Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{pK}' + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{[\text{CO}_2]}$$

Die Dissoziationskonstante pK' für Plasma beträgt bei 37°C :

$$\text{pK} = 6,1$$

Partialdruck und Konzentration stehen, wie folgt, in Beziehung zueinander:

$$[\text{CO}_2] = \alpha_{\text{CO}_2} \cdot \text{pCO}_2$$

Dabei ist der Löslichkeitskoeffizient α_{CO_2} für Plasma bei 37°C mit $\alpha_{\text{CO}_2} = 0,03$ bekannt.

Nach Einsetzen gewonnener Größen erhält man die modifizierte Henderson - Hasselbalchgleichung, aus welcher der Zusammenhang obiger Größen eindeutig hervorgeht:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{[\text{HCO}_3^-]}{0,03 \cdot \text{pCO}_2} \left[\frac{\text{mval/l}}{\text{mmHg}} \right]$$

Die Korrekturfaktoren für die pH-Werte gehen ebenfalls aus Tabelle 1 hervor. Standard-pH war: $-\log \text{H}^+ = 7,4$.

KORREKTURFAKTOREN

für die mittlere Hirndurchblutung
in Abhängigkeit von $p_a\text{CO}_2$ und dem pH

$p_a\text{CO}_2$	Faktor
30	1,30
31	1,27
32	1,24
33	1,21
34	1,18
35	1,15
36	1,12
37	1,09
38	1,06
39	1,03
40	1,00
41	0,97
42	0,94
43	0,91
44	0,88
45	0,85
46	0,82
47	0,79
48	0,76
49	0,73
50	0,70

← Normwert →

pH	Faktor
7,30	1,30
7,31	1,27
7,32	1,24
7,33	1,21
7,34	1,18
7,35	1,15
7,36	1,12
7,37	1,09
7,38	1,06
7,39	1,03
7,40	1,00
7,41	0,97
7,42	0,94
7,43	0,91
7,44	0,88
7,45	0,85
7,46	0,82
7,47	0,79
7,48	0,76
7,49	0,73
7,50	0,70

Tabelle 1

3.2.3.5 Mittelwertstatistik

Der Sinn einer jeden Statistik besteht darin, Aussagen ein Gewicht zu verleihen, die dadurch entstehen, daß aus einem Kollektiv Stichproben herausgegriffen werden, aus denen auf eben dieses Kollektiv in seiner Gesamtheit geschlossen werden darf.

Die beiden praktisch wichtigsten Maßzahlen sind dabei der Mittelwert, der die durchschnittliche Größe der Stichprobenwerte kennzeichnet und die Varianz, die ausdrückt wie stark diese Werte streuen.

Der Mittelwert der Stichprobenwerte wird mit $\bar{x}$ bezeichnet, die Varianz oder Streuung erhält das Zeichen s^2 . Die nicht-negative Quadratwurzel der Varianz = s wird auch Standard-Deviation genannt. Unter der Aussage, daß zu einer Häufigkeitsverteilung eine mittlere quadratische Abweichung von s gehört, kann man sich wenig vorstellen. Wesentlich anschaulicher ist da der Variationskoeffizient CV, der s in Prozent von $\bar{x}$ ausdrückt. Beträgt CV etwa 10% ergibt sich eine relativ geringe Streuung, dagegen bedeutet ein CV von 80% eine starke Streuung und deutet auf einen erheblichen Inhomogenitätsgrad des statistischen Materials hin.

Gerade im biologischen Bereich und im speziellen Fall der klinisch-experimentellen Pharmakologie ist es wichtig, Aufschlüsse über diesen Variationskoeffizienten bzw. die Standardabweichung zu erhalten; erscheinen doch in diesem Fall nicht nur Streuungen, die durch den Meßvorgang bedingt sind, sondern in weitaus größeren Maße von der Differenziertheit der Individuen abhängen. Daher hat ein einzelner Versuch oder eine einzelne klinische Beobachtung keine beweisende Bedeutung, sondern erst ein statistisches Vorgehen kann zu gesicherten Ergebnissen führen.

3.2.3.6 Differenzwertstatistik

In manchen Bereichen experimenteller Arbeit sind die Werte, die miteinander verglichen werden, keine zufällig unabhängigen Proben, sondern mit voller Absicht in eine Korrelation gebracht, die soweit wie möglich - unter Ausschluß aller zufälligen Differenzen - über das Ausmaß eines angestrebten und bewußten Effektes aussagen sollen. Dies ist eine Aufgabe einer Differenzwertstatistik.

3.2.3.7 Signifikanz

Gleichzeitig soll mit dem t-Test nach Student die Wahrscheinlichkeit ausgeschaltet werden, daß eine zufällige Probe in der noch mehr Individuen erfaßt werden, eine größere mittlere Differenz als die gefundene ergeben würde. Kann diese Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, sind die Ergebnisse als signifikant und damit als gültig und aussagekräftig zu bezeichnen.

ERGEBNISSE

Bei allen Patienten, die in das statistische Kollektiv aufgenommen wurden, deutete die Symptomatik auf Durchblutungsstörungen zerebralsklerotischer Genese hin. Die Tabellen 2a - 2d zeigen dies auf. Hierbei steht:

- a für Plazebo (orale Applikation)
- b für Plazebo (i.v. Applikation)
- c für Lamuran (orale Applikation)
- d für Lamuran (i.v. Applikation)

Zur Beurteilung herangezogen wurden vorwiegend objektive klinische und neurologische Störungen, die wie folgt aufgeschlüsselt werden:

Beurteilungskriterien:

- I Klinische Diagnose:
 - o = normaler Hirnbefund
 - 1 = geringer hirnatrophischer Prozeß
 - 2 = starker hirnatrophischer Prozeß
 - 3 = Gefäßverschluß
 - 4 = cerebrovaskulärer Insult bzw.
intermittierende Ischämie
- II Nebenwirkungen:
 - o = keine
 - 1 = Hitzegefühl
 - 2 = Brechreiz
 - 3 = Benommenheit und Schwindel
 - 4 = Magen-Darmbeschwerden
 - 5 = Herzklopfen
 - 6 = Besonderes
- III EKG:
 - o = normal
 - 1 = Myocardiopathie, gering

- 2 = Myocardiopathie, stark
- 3 = Klappenveränderung, gering
- 4 = Klappenveränderung, stark
- 5 = Herzinsuffizienz, gering
- 6 = Herzinsuffizienz, stark
- 7 = Coronarsklerose

IV

EEG:

- 0 = normal
- 1 = geringe Allgemeinveränderung
- 2 = starke Allgemeinveränderung
- 3 = Herdnachweis, singulär klein
- 4 = Herdnachweis, singulär groß
- 5 = Herdnachweis, multifocal

V

Angiographie:

- 0 = normal
- 1 = geringe Schlängelung
- 2 = starke Schlängelung und
Lumenschwankung
- 3 = partieller Gefäßverschluß
(Stenose)
- 4 = totaler Internaverschluß
- 5 = Herdnachweis

VI

Neurologie:

- 0 = ohne Befund
- 1 = geringe Reflexänderung
- 2 = ausgeprägte Reflexänderung
- 3 = partielle Paresen
- 4 = halbseitig kompl. Paresen
- 5 = beidseitig kompl. Paresen
- 6 = +/- oder Aphasie

VII

Koordination:

- 0 = ohne Befund
- 1 = geringe Koordinationsstörungen
- 2 = starke Koordinationsstörungen

3 = sehr starke Koordinations-
störungen

VIII Stimmungslage:

0 = ohne Befund

1 = depressiv

2 = euphorisch

IX Bewußtsein:

0 = normal

1 = schwankend

2 = leicht eingeengt

3 = stark eingeengt

4 = somnolent

X Orientierung:

0 = normal

1 = zeitlich desorientiert

2 = örtlich desorientiert

3 = zur Person desorientiert

4 = kombiniert 1/2, 1/3, 2/3; 1/2/3

XI Rapport:

0 = ohne Befund

1 = verlangsamt

2 = stark verlangsamt

3 = nicht möglich

XII Hirnszintigramm:

0 = ohne Befund

1 = geringes Ödem

2 = kleiner singulärer Herd

3 = großer singulärer Herd

4 = multifocale Herde

5 = Tumornachweis

TABELLE 2a

Klinische Auswertung

PLAZEBO po.

[illegible]

TABELLE 2b

Klinische Auswertung

PLAZEBO i.v.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII		
Nr	Al- ter		KLINISCHE DIAGNOSE													Hyper- tonie	Bemer- kung
1	69	m	Cerebrovaskulärer Insult, Hypertonie	4	-	6	1	-	-	-	3	-	-	-	-	++	
2	47	m	Stenose der A.Carotis Int. li Hemiparese re	3	5	-	4	3	4	-	-	-	-	-	-	-	
4	68	m	Verschluß der A.Carotis Int. li Hemiparese re	3	-	5	1	4	4+6	-	-	-	-	-	-	+++	
21	62	m	Verschluß der A.Carotis Int. re	3	-	-	4	-	4	-	-	-	-	-	-	-	
27	87	w	Alle Zeichen einer hochgradigen vaskulären Insuffizienz	4	-	-	4	-	-	2	-	3	-	-	-	++++	
29	72	m	Sclerosis universalis et Arterio- sclerosis cerebri	2	-	6	1	-	-	2	-	3	-	-	-	+++	Erfor- derniß hochdr.
32	80	m	Hirnatrophie	2	-	6	2	-	-	2	-	3	-	-	-	-	Diab. mell.
35	72	m	Cerebrovaskulärer Insult, Hemiparese re	4	-	2	2+3	-	4	-	-	-	-	-	-	-	Diab. mell.
38	72	m	Stenose der A.Carotis Int. li Hemiparese re	4	-	-	1+2	4	4	-	-	-	4	-	-	++	
40	67	m	Cerebrovaskulärer Insult li, Hemiparese re	4	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
			Folgender Patient wurde nur ins Leerkollektiv aufgenommen														
25	71	w	Hemiparese re Embolie bei Mitralvitium	3	-	4	4	-	4	-	-	-	-	-	-	-	
9	74	w	Fortgeschrittene Cerebralsklerose										Patient verstarb am 26.11.69				
11	87	w	Hochgradige cerebrovaskuläre Insuffizienz										Patient verstarb am 12.12.69				

TABELLE 2c

Klinische Auswertung

LAMURAN p.o.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
				I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII		
Nr	Alter		KLINISCHE DIAGNOSE													Hyper tonie	Bemer kung
7	70	w	Alle Symptome einer hochgradigen cerebrovaskulären Insuffizienz	2	2	-	1	-	-	-	1	-	1	-	-	++	
14	78	w	Zustand nach cerebrovaskulärem Insult, Hemiparese li Hypertonie	4	-	2	5	-	4	-	-	-	-	-	-	++++	
26	60	m	Sklerose der A.Carotis ,Hemianop- sie nach re;Hypertonie	4	-	-	2	-	-	2	2	-	-	-	-	+++	
28	81	w	Alle Zeichen einer cerebrovasku- lären Insuffizienz	-	1 bei i.v.	-	4	-	-	2	1	-	4	-	-	++	
31	66	m	Cerebralsklerose	2	-	-	1+2	-	6	-	1	1	4	-	-	++	
33	43	m	Flüchtiger cerebrovaskulärer Insult	4	-	-	2	-	4	-	-	-	-	-	-	-	Diab. mell.
34	71	m	Arteriosclerosis universalis, Hemiparese li;Hypertonie	4	-	-	1+3	-	4	-	-	-	-	-	-	++	Clau- dicatio
39	50	m	Postoperative Thrombose der A. Carotis Int.li,Hemiparese re	3	-	-	1	4	4	1	-	-	-	-	-	-	
44	73	w	Cerebralsklerose	2	-	-	-	-	-	2	-	3	4	-	-	++	
45	73	w	Zurückliegender Insult,Hemiparese li	4	-	-	2+4	-	4	-	-	-	-	-	-	+	
49	60	w	Intermittierende Ischämie	4	-	-	4	-	4	-	-	-	-	-	-	-	
			Folgender Patient wurde nur ins Leerkollektiv aufgenommen														
8	67	w	Zeichen von cerebrovaskulärer Insuffizienz;Hypertonie	1	-	6	3	-	-	-	-	-	-	-	-	++++	
46	70	w	Cerebrovaskulärer Insult														Patient verstarb am 23.1.70

* Der Patient erhielt zunächst eine Woche Lamuran i.v.,dann wurde Lamuran peroral verabreicht.

TABELLE 2d

Klinische Auswertung

LAMURAN i.v.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Nr	Al- ter		KLINISCHE DIAGNOSE	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Hyper- tonie	Bemer- kung
6	63	w	Zustand nach cerebrovasculärem Insult; Hypertonie	4	1	-	3	-	6	-	-	-	-	-	-	++++	Diab. mell.
10	70	w	Hochgradige arteriosclerosis cerebri	2	1+3	-	1-2	-	-	-	1	3	-	-	-	-	
12	71	w	Hochgradige Cerebralsklerose	4	1	-	2	-	-	-	-	-	4	2	-	++	
16	61	m	Hemiparese re	-	1+2	-	1+4	4	4+6	-	-	-	-	-	-	++	
17	58	m	Arteriosclerosis universalis	2	3	7	-	-	-	1	3	-	1	2	-	-	Alte Lues
19	81	m	Hochgradige Cerebralsklerose	2	3	2	1	-	-	-	3	-	2	-	-	++	
20	70	m	Hemiparese re, geringgradige Parese li	4	-	-	1	-	4	-	-	-	-	-	-	-	
24	67	w	Stenose der A. Carotis Int. li	4	-	-	2	3	2	-	-	-	-	-	-	-	
37	47	m	Allgemeine cerebralatrophische Prozesse	2	-	-	1+3	-	-	2	-	-	1	-	-	-	
41	69	m	Zurückliegender cerebrovaskulärer Insult	4	1	-	2+4	1	3	2	-	3	-	-	-	+	
42	64	m	Zustand nach cerebrovaskulärem Insult, Parese des re Beines	4	1	-	2+3	-	3+6	-	-	-	-	-	-	-	
47	65	m	Zentrale spastische Parese beiderseits	4	1	-	2	-	5	1-2	2	1	-	-	-	-	
3	70	m	Höhergradiger cerebraler Abbau	2	1	-							Der Patient verstarb drei Tage nach der ersten Messung				

4.1

Klinisches Urteil

Tabelle 3 zeigt das Ergebnis hinsichtlich der oben gestellten Bewertungskriterien.

Die Wirkung wurde als "sehr gut" angesehen, wenn sich durch die Behandlung eine eindeutige Verbesserung des EEG-Befundes ergab; außerdem mußten sich mindestens zwei andere objektivierbare Symptome gebessert haben.

Mit "gut" wurde eine Wirkung eingestuft, bei der die objektive Symptomatik in zwei Punkten eine klare Verbesserung erkennen ließ; zusätzlich mußten subjektive Störungen eine positive Tendenz aufweisen.

Als "mittel" klassifizierten wir ein Ergebnis, wenn sich ein wichtiges Kriterium deutlich verbesserte.

Unter der Beurteilung "schlecht" erschienen solche Befunde, die keine Veränderung aufwiesen oder eine Verschlechterung zeigten.

Bei der Bewertung "sehr gut, gut, mittel" durfte in keinem Punkt eine Verschlechterung der betrachteten Kriterien eingetreten sein.

Unabhängig von einer eventuellen Änderung der Hirndurchblutung konnte bei der Lamuranbehandlung eine eindeutige Verbesserung der Ausgangslage festgestellt werden. Die Überlegenheit der parenteralen gegenüber der peroralen Therapie ist dabei, analog den Aussagen anderer Autoren, (40, 53), deutlich.

Peroral betrug der Anteil des Behandlungserfolges, der mit "sehr gut" und "gut" bezeichnet wurde 36%, parenteral 66,6%.

PRÄPARAT	N	klinisches Urteil			
		sehr gut	gut	mittel	schlecht
Plazebo po.	9	-	-	3	6
Plazebo i.v.	11	-	1	4	6
Lamuran po.	11	1	3	4	3
Lamuran i.v.	12	4	4	2	2

Tabelle 3

Klinisches Urteil

4.2 In den Tabellen 4a - 4d werden die Messergebnisse der Hirndurchblutungsmessungen vorgestellt. Dabei bedeuten:

Nr = die fortlaufende Nummer der Messreihe

Ort = die Messpunkte (p = parietal, f = frontal)

CBF_c = die Hirndurchblutung der grauen Substanz (ml/100g/min)

CBF_w = die Hirndurchblutung der weißen Substanz (ml/100g/min)

CBF_m = die mittlere Hirndurchblutung (ml/100g/min)

pH = den pH-Wert des arteriellen Blutes

pCO_2 = den arteriellen CO_2 -Partialdruck (mmHg)

HCO_3^- = den Bikarbonat des Plasmas (mval)

Basen = den Basenüberschuß (mval/l)

PLAZEBO p. o.

MESSERGEBNISSE

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vormessung								
Nr	Ort	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen
5	p	72,1	26,4	53,6	7,34	38	20,5	-4,5
	f	60,3	28,5	47,0				
13	p	--	--	32,4	7,39	36	22,0	-3,5
	f	--	--	31,7				
15	p	--	--	37,2	7,47	29,5	22,0	-2,5
	f	--	--	26,9				
18	p	52,2	20,5	39,4	7,36	40,5	22,3	-2,5
	f	66,9	20,6	48,5				
23	p	76,1	22,4	54,6	7,42	39,5	25,2	+1,0
	f	80,3	23,1	57,4				
30	p	57,2	20,8	42,6	7,42	44	27,0	+3,0
	f	50,8	20,4	38,7				
48	p	72,9	23,6	53,2	7,38	36	22,3	-2,5
	f	82,7	24,2	59,3				
50	p	86,6	21,8	59,8	7,39	38,5	23,6	-0,8
	f	64,5	18,3	45,9				
51	p	60,3	15,8	42,4	7,41	38,5	25,0	+0,8
	f	52,3	18,6	38,9				
43	Nicht auswertbare Vormessung. Patient verstarb drei Tage nach der ersten Messung.							
22	p	69,3	16,5	48,2	7,37	43	24,5	± 0
	f	75,8	19,6	53,2				

17	18	19	20	21	22	23
Nachmessung						
CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen
52,7	20,6	39,9	7,37	41	23,2	-1,0
72,7	23,4	52,5				
--	--	32,4	7,39	34	22,2	-2,5
--	--	38,1				
--	--	34,7	7,46	32,5	24,0	-0,1
--	--	29,9				
88,1	27,9	64,1	7,40	38	23,5	-0,8
76,1	26,4	56,1				
59,0	22,6	44,8	7,35	41	22,0	-2,9
60,2	29,1	47,8				
77,1	15,4	52,4	7,43	46	29,0	+5,5
--	--	32,4				
78,1	24,5	56,6	7,42	39,5	26,1	+1,9
99,0	35,0	73,3				
--	--	22,2	7,49	31,5	25,9	+1,8
--	--	21,6				
--	--	32,9	7,40	37,5	23,5	-1,1
--	--	33,0				
			Patient erschien nicht zur Nachmessung!			

TABELLE 4b

PLAZEBO i.v.

MESSERGEBNISSE

[illegible]

MESSEERGEBNISSE

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Vormessung									Akutmessung							Nachmessung						
Nr	Ort	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen
7	p	69,3	17,5	48,6	7,40	39	23,8	-0,5	-	-	-	-	-	-	-	61,4	25,2	46,8	7,40	40	24,5	± 0
	f	73,9	20,8	52,5					-	-	-					57,1	22,8	43,3				
8	p	84,0	18,9	58,0	7,30	56	28,5	-1,0	-	-	-	-	-	-	-	Patient erschien nicht zur Nachmessung, wurde aber ins Leerkollektiv genommen!						
	f	75,9	20,0	53,6					-	-	-											
14	p	--	--	29,9	7,39	41,5	24,5	± 0	-	-	-	-	-	-	-	--	--	41,4	7,40	34,5	22,5	-2,2
	f	--	--	31,1					-	-	-					--	--	33,9				
26	p	57,2	25,7	44,9	7,37	34	21,0	-4,5	-	-	-	-	-	-	-	72,0	25,7	53,7	7,39	38	23,5	-0,8
	f	51,8	24,6	40,9					-	-	-					72,9	18,3	51,0				
28	p	64,6	24,5	48,4	7,42	33,5	23,0	-1,5	69,3	23,1	50,9	7,40	36,5	23,0	-1,5	85,2	22,1	60,1	7,40	37	23,0	-1,3
	f	69,6	29,9	53,5					68,8	18,8	48,7					89,4	20,8	61,9				
31	p	52,7	18,4	39,0	7,40	30,5	21,0	-4,2	-	-	-	-	-	-	-	47,7	20,7	36,9	7,42	43,5	22,5	-2,0
	f	64,4	18,3	45,9					-	-	-					46,2	18,1	34,9				
33	p	73,9	21,4	52,9	7,32	46	22,1	-2,8	-	-	-	-	-	-	-	87,9	16,0	59,1	7,37	43	24,5	± 0
	f	87,9	20,4	60,8					-	-	-					92,5	14,5	61,2				
39	p	89,4	24,2	63,3	7,40	36	22,5	-2,0	-	-	-	-	-	-	-	85,3	27,4	62,1	7,36	42	23,0	-1,3
	f	66,8	20,4	48,3					-	-	-					72,0	22,8	52,3				
44	p	72,0	20,8	51,5	7,41	30,5	21,0	-4,0	-	-	-	-	-	-	-	69,3	23,8	51,1	7,42	38,5	25,5	-1,4
	f	73,9	18,4	52,7					-	-	-					65,3	22,0	48,0				
45	p	61,6	22,4	46,0	7,43	32	22,5	-2,0	-	-	-	-	-	-	-	63,0	25,1	48,1	7,43	47	30,0	+6,1
	f	63,0	21,0	46,2					-	-	-					70,2	26,2	53,0				
49	p	92,4	17,5	62,3	7,42	31,5	22,0	-2,8	-	-	-	-	-	-	-	88,0	16,1	59,1	7,45	35	25,0	+1,0
	f	89,4	15,1	59,6					-	-	-					84,1	16,8	57,1				
46	p	--	--	36,4	7,43	41	26,5	+2,5	-	-	-	-	-	-	-	Verstorben am 23.01.70						
	f	--	--	38,2					-	-	-											
Der Patient wurde zunächst eine Woche mit Lamuran i.v. behandelt, danach wurde Lamuran peroral verabreicht.																						

MESSEERGEBNISSE

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
Vormessung									Akutmessung							Nachmessung						
Nr	Ort	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen	CBF _c	CBF _w	CBF _m	pH	pCO ₂	HCO ₃ ⁻	Basen
6	p	42,6	23,4	34,0	7,32	36	18,7	-5,3	--	--	--	7,28	40	18,7	-7,3	46,2	14,9	33,8	7,40	42	24,5	+0,2
	f	36,8	18,9	30,5					40,1	19,8	32,5					43,6	21,2	33,6				
10	p	--	--	17,7	7,36	36,5	20,7	-4,5	--	--	25,8	7,36	38	21,4	-3,8	--	--	35,5	7,34	38,5	21,0	-5,0
	f	--	--	19,1					--	--	21,8					--	--	38,9				
12	p	--	--	22,1	7,40	42,5	25,9	+1,8	--	--	30,4	7,38	43,5	24,8	+0,5	--	--	40,2	7,40	38,5	23,5	-0,5
	f	--	--	23,1					--	--	26,2					--	--	32,2				
16	p	63,8	21,9	47,0	7,41	35	23,0	-1,5	79,2	20,8	55,7	7,39	37	22,7	-2,0	63,7	24,2	48,0	7,39	39	21,8	-2,0
	f	74,9	22,6	53,7					69,3	10,6	49,8					75,0	33,6	58,0				
17	p	--	--	34,6	7,39	35	22,2	-2,8	--	--	52,6	7,41	39	22,0	-1,8	--	--	54,4	7,43	36	24,0	-0,5
	f	--	--	37,2					--	--	48,9					--	--	53,3				
19	p	62,7	20,0	45,6	7,40	34	21,5	-3,2	67,2	22,4	49,2	7,41	35	22,0	-1,3	78,2	30,2	58,2	7,42	36,5	24,7	+0,2
	f	46,8	19,6	36,0					76,2	17,1	52,4					60,3	25,9	47,0				
20	p	--	--	--	7,39	27,5	21,5	-4,0	--	--	--	7,38	41	23,5	-1,0	--	--	--	7,41	29,5	25,0	+1,0
	f	--	--	37,1					--	--	37,5					--	--	42,6				
24	p	--	--	25,8	7,35	39	21,7	-3,2	--	--	44,8	7,38	39,5	23,0	-1,2	--	--	50,6	7,41	40	25,0	-0,2
	f	--	--	43,6					--	--	58,6					--	--	39,4				
37	p	73,9	30,2	56,6	7,35	38	21,3	-3,8	74,9	25,4	56,2	7,34	37	20,0	-5,2	81,4	19,1	56,0	7,38	37	22,5	-2,0
	f	67,6	19,7	48,5					85,3	18,9	58,8					80,3	18,0	55,4				
41	p	78,0	23,1	56,1	7,37	32	19,8	-5,8	53,2	18,4	39,2	7,37	26,8	18,5	-7,8	52,3	17,8	38,5	7,37	36	21,4	-3,8
	f	73,0	21,9	52,6					61,6	15,9	44,4					69,3	21,4	50,2				
42	p	64,4	23,4	48,0	7,42	29,5	21,0	-4,0	59,0	15,4	41,6	7,38	35,5	22,0	-3,0	51,3	28,0	41,9	7,42	33	22,5	-2,0
	f	52,5	25,6	41,3					68,5	25,1	51,1					61,0	25,4	47,1				
47	p	69,3	25,4	51,9	7,40	36,5	22,6	-1,9	74,9	25,1	55,1	7,40	34	21,9	-3,0	77,0	31,6	58,8	7,36	39	22,3	-2,3
	f	68,4	20,2	48,2					74,0	21,2	53,8					74,9	27,6	56,9				
3	p	65,2	21,9	47,9	7,43	29,5	22,0	-3,8	--	--	42,5	7,46	26,5	21,4	-4,8	Vor der Nachmessung verstorben!						
	f	60,2	20,8	45,5					--	--	47,8											

4.3 Statistische Auswertung

4.3.1 Gesamtkollektiv

4.3.1.1 Mittelwertstatistik

Im Folgenden werden die Einzelwerte einer statistischen Mittelwertprüfung unterzogen. Eine Einteilung in statistische Klassen erfolgte dergestalt, daß lediglich eine Trennung nach Pharmaka und Applikationsart vorgenommen wurde.

In Tabelle 5 erscheinen die Mittelwerte der Einzelergebnisse, die sich aus der Auswertung der aufgezeichneten Aktivitätskurven ergeben.

Im Gegensatz dazu gehen aus Tabelle 6 jene Werte hervor, bei denen die Volumina der Hirndurchblutung auf einen Standardwert von $p_a\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ bezogen wurden.

Soweit noch nicht erklärt, werden die aufgeführten Spalten folgendermaßen definiert:

Spalte N = Anzahl der Einzelwerte dieser Gruppe

Spalte $\bar{x}$ = Mittelwerte dieser Einzelwerte

Spalte $\bar{s}$ = Standardabweichung der Einzelwerte vom
Mittelwert

MITTELWERTSTATISTIK

Mittlere Hirndurchblutung CBF_m (ml/100g/min)

vor und nach der Pharmakaapplikation

(Unkorrigierte Werte)

Präparat	Applikationsform	Dosis mg/d	Dauer d	N	Mess- region	Vormessung CBF_m			Wutmessung CBF_m			Nachmessung CBF_m		
						$\bar{x}$	-s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	-s	$\bar{x}$	$\bar{x}$	-s	$\bar{x}$
Plazebo	peroral	3x 20	28	10	f	44,8	10,6	-	-	-	42,7	16,1	-	-
					p	46,3	8,9	-	-	-	42,2	13,4	-	-
Plazebo	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	11	f	38,9	11,5	45,2	12,7	48,0	12,2	-	-	-
					p	40,6	11,7	44,8	11,8	45,8	9,9	-	-	-
Lamuran	peroral	3x 20	28	10	f	48,6	8,7	-	-	-	49,7	9,8	-	-
					p	48,4	10,1	-	-	-	51,8	8,5	-	-
Lamuran	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	12	f	39,7	10,7	44,7	12,4	46,2	8,9	-	-	-
					p	40,6	13,4	45,1	10,8	47,8	9,4	-	-	-

Tabelle 5

MITTELWERTSTATISTIK

Mittlere Hirndurchblutung CBF_m (ml/100g/min)
 vor und nach der Pharmakaapplikation
 (Korrigierte Werte)

Präparat	Applikationsform	Dosis mg/d	Dauer d	N	Messregion	Vormessung CBF_m		Akutmessung CBF_m		Nachmessung CBF_m	
						$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Plazebo	peroral	3x 20	28		f	46,2	11,1	-	-	44,7	15,5
					p	48,9	8,9	-	-	43,8	12,0
Plazebo	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	11	f	52,0	17,7	53,7	15,7	52,6	13,2
					p	55,3	22,1	52,7	13,8	51,0	9,7
Lamuran	peroral	3x 20	28	10	f	56,0	12,4	-	-	51,4	11,2
					p	55,6	14,2	-	-	52,9	11,3
Lamuran	i.v.	2x 0,1	28	12	f	45,3	14,1	49,0	15,7	50,4	10,9
					p	45,7	17,7	50,4	13,5	50,2	10,9

Tabelle 6

4.3.1.2 Differenzwertstatistik

Ebenso wie bei der Mittelwertstatistik wurde bei den Differenzwerten zunächst auf eine Einschränkung der statistischen Stichproben verzichtet. Die Durchblutungswerte der verschiedenen Messreihen wurden, innerhalb der einzelnen Gruppen, einander paarweise gegenübergestellt. Aus diesen Differenzwerten erfolgte die Bestimmung der mittleren Differenz mit $\bar{d}$ bezeichnet und die Standardabweichung s der Einzeldifferenzen von dieser. Die Ergebnisse hierzu gehen aus den Tabellen 7 und 8 hervor.

4.3.1.3 Kritische Betrachtung

Es kam uns im Wesentlichen darauf an, durch die Tabellen 5 - 8, in leicht überschaubarer Weise die Rolle der Akutversuche im Gesamtkomplex darzustellen.

Bei der Betrachtung der Hirndurchblutung kann das Ergebnis einer medikamentösen Therapie wohl nicht aus einem kurzzeitigen Experiment gezogen werden. Gültige Aussagen darüber gibt letztlich nur eine Behandlung über einen längeren Zeitraum.

Erwähnenswert erscheint es jedoch, daß unmittelbar nach parenteralen Lamurangaben ein Anstieg der Hirndurchblutung zu beobachten war.

DIFFERENZWERTSTATISTIK

paarweise Differenzbildung

Mittlere Hirndurchblutung CBF_m (ml/100g/min)

vor und nach der Pharmakaapplikation (Unkorrigierte Werte)

Präparat	Applika- tions- form	Dosis mg/d	Dauer d	N	Mess- region	Differenzwerte von CBF_m					
						Akut - Vor messung		Nach - Vor messung		Nach - Akut messung	
						$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$
Plazebo	perora	3x 20	28	9	f	-	-	-2,1	8,4	-	-
					p	-	-	-4,1	11,2	-	-
Plazebo	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	11	f	+6,1	10,4	-9,1	16,4	+2,7	15,1
					p	+4,2	12,7	+5,2	9,8	+1,0	15,3
Lamuran	peroral	3x 20	28	10	f	-	-	+1,1	8,4	-	-
					p	-	-	+3,4	9,3	-	-
Lamuran	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	12	f	+5,0	7,5	+6,5	6,8	+1,5	9,0
					p	+4,5	10,7	+6,4	13,0	+1,9	5,7

Tabelle 7

DIFFERENZWERTSTATISTIK

paarweise Differenzbildung

Mittlere Hirndurchblutung CBF_m (ml/100g/min)
vor und nach der Pharmakaapplikation (Korrigierte Werte)

Präparat	Applikationsform	Dosis mg/d	Dauer d	N	Messregion	Differenzwerte von CBF_m							
						Akut - Vor messung		Nach - Vor messung		Nach - Akut messung		$\bar{d}$	$\pm s$
						$\bar{d}$	$\pm s$	$\bar{d}$	$\pm s$	$\bar{d}$	$\pm s$		
Plazebo	peroral	3x 20	28	9	f	-	-	-1,5	10,8	-	-		
					p	-	-	-5,1	17,5	-	-		
Plazebo	i.v.	2x 0,1	28	11	f	-1,7	11,2	+0,6	22,2	-1,2	13,1		
					p	-2,7	12,2	-4,3	22,8	-1,7	17,7		
Lamuran	peroral	3x 20	28	10	f	-	-	-4,6	12,5	-	-		
					p	-	-	-2,7	12,8	-	-		
Lamuran	i.v.	2x 0,1	28	12	f	+3,7	9,4	+5,1	8,9	+1,4	11,5		
					p	+4,7	11,1	+4,5	16,2	-0,2	9,0		

Tabelle 8

4.3.2 Eingeschränktes Kollektiv

Um den Aussagewert der Statistik nicht zu verfälschen, wurden noch insgesamt 5 Patienten aus der statistischen Beurteilung genommen. In zwei Fällen mußte ein dekompensiertes Cor während der 28-tägigen Versuchsdauer mit Herzglycosiden gestützt werden. Ein Patient wurde 10 Tage parenteral behandelt, anschließend unterstand er einer peroralen Therapie. Auch er konnte nicht in das Kollektiv aufgenommen werden. Ausgeschlossen waren noch zwei Patienten, denen Dihydroergotamin verabreicht wurde.

4.3.2.1 Mittelwertstatistik der HDB - Werte

Die Tabellen 9 und 10 zeigen die neu erstellten Mittelwerte. Die mittlere Durchblutung ist, zum einen unkorrigiert, zum anderen wieder auf $p_a\text{CO}_2 = 40 \text{ mmHg}$ bezogen, dargestellt. Der Variationskoeffizient, der die Streuung des statistischen Gutes in % ausdrückt, ist mit CV gekennzeichnet.

MITTELWERTSTATISTIK

Mittlere Hirndurchblutung CBF_m (ml/100g/min)
 vor und nach der Pharmakaapplikation
 (Unkorrigierte Werte)

Präparat	Applikationsform	Dosis mg/d	Dauer d	N	Messregion	Vormessung CBF_m			Nachmessung CBF_m			CV (%)
						$\bar{x}$	$\pm s$		$\bar{x}$	$\pm s$		
Plazebo	peroral	3x 20	28	9	f	44,8	10,7		42,2	13,4		31,8
					p	46,3	8,9		42,7	16,1		37,6
Plazebo	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	9	f	42,7	8,9		44,7	9,9		22,2
					p	48,9	11,5		42,6	12,2		28,5
Lamuran	peroral	3x 20	28	8	f	48,8	10,1		51,6	8,5		16,4
					p	49,6	8,7		54,0	9,8		18,1
Lamuran	i.v.	2x 0,1 kg/KG	28	11	f	38,1	13,4		45,8	9,4		20,5
				10	p	38,3	10,7		47,8	8,9		18,6

Tabelle 9

MITTELWERTSTATISTIK

Mittlere Hirndurchblutung CBF_m (ml/100g/min)

vor und nach der Pharmakaapplikation

(Korrigierte Werte)

Präparat	Applikationsform	Dosis mg/d	N	Messregion	Vormessung CBF _m		Nachmessung CBF _m		CV (%)
					$\bar{x}$	$\pm s$	$\bar{x}$	$\pm s$	
Plazebo	peroral	3x 20	9	f	46,2	11,1	44,7	15,5	34,7
				p	48,9	10,1	43,8	12,0	27,2
Plazebo	i.v.	2x 0,1 kg/KG	9	f	55,2	11,7	49,1	9,9	20,1
				p	59,0	11,5	48,1	12,2	25,2
Lamuran	peroral	3x 20	8	f	53,7	10,1	52,7	8,5	16,1
				p	54,6	8,7	53,6	9,8	18,3
Lamuran	i.v.	2x 0,1 kg/KG	11	f	43,5	13,4	49,7	9,8	18,9
			10	p	43,3	10,7	57,0	8,9	15,6

Tabelle 10

4.3.2.2 Differenzwertstatistik

Eine vergleichende Gegenüberstellung der gefundenen Werte wurde in einer Differenzwertstatistik - Tabelle 11 - vorgenommen. Die mittlere Differenz erhielt wieder die Bezeichnung $\bar{d}$. Ist $\bar{d}$ positiv, bedeutet das eine Zunahme der Durchblutung im Verlauf der Untersuchungsreihe und umgekehrt, eine Abnahme bei negativem Vorzeichen. Dabei stellt $\bar{d}$ einen absoluten Wert, gemessen in ml/100g Hirngewicht pro Minute dar.

$\bar{d}$ in % von $\bar{x}_{\text{vor}}$ gibt die prozentuale Veränderung der Hirndurchblutung an.

Bezogen auf eine CO_2 -Spannung von 40 mmHg, ergibt sich für Lamuran, parenteral verabreicht, eine Zunahme von 6,2 ml pro 100g Hirngewicht pro Minute, parietal sogar eine Verbesserung um 13,7 ml pro 100g Hirngewicht pro Minute. In Prozenten ausgedrückt, entspricht das einer Mehrdurchblutung von 14,0 für den frontalen und 32,0 für den parietalen Bereich.

Bei den anderen Gruppen stellten wir durchwegs eine mehr oder minder große Verschlechterung fest.

4.3.2.3 Signifikanz der HDB - Werte

Zur Sicherung dieser Ergebnisse wurde eine Signifikanzanalyse nach dem t - Test von Student durchgeführt. In Tabelle 11 ist die Wahrscheinlichkeit dieser Aussagen als "Statistisches Urteil" halbquantitativ ausgedrückt.

Nur in der parenteralen Lamurangruppe konnte eine eindeutige Signifikanz festgestellt werden. In einer graphischen Darstellung werden die mittleren Durchblutungswerte dieser Gruppe vor und nach der Versuchsreihe -vorgestellt. Zum Vergleich wurde das Plazebo mitaufgenommen (siehe Abb. 6).

GEFÄSSKLEROSE

Differenzwerte für CBF_m vor und nach Lamuranbehandlung (28 Tage)

- VERGLEICHSKOLLEKTIV -

PRÄPARAT	Dosis mg/d	N	Mess- region	Δ (unkorrigiert)		Δ auf 40mmHg Pa CO ₂ bezogen		Stat. Urteil
				$\bar{d}$ ml/100g/min	$\bar{d}$ in % v. $\bar{x}_{vor}$	$\bar{d}$ ml/100g/min	$\bar{d}$ in % v. $\bar{x}_{vor}$	
PLAZEBO i.v.	2 · 0.1 kg/KG	9	p	- 2.7	- 5	- 10.9	- 18	(+)
		9	f	+ 1.8	+ 4	- 6.1	- 11	-
PLAZEBO p.o.	3 · 20	9	p	- 3.6	- 8.5	- 5.1	- 10	(+)
		9	f	- 2.6	- 5.4	- 1.5	- 3	-
LAMURAN i.v.	2 · 0.1 kg/KG	10	p	+ 11.2	+ 29	+ 13.7	+ 32	++
		11	f	+ 9.2	+ 24	+ 6.2	+ 14	++
LAMURAN p.o.	3 · 20	8	p	+ 4.3	+ 9	- 1	- 2	+
		8	f	+ 25	+ 5	- 1	- 2	(+)

Tabelle 11

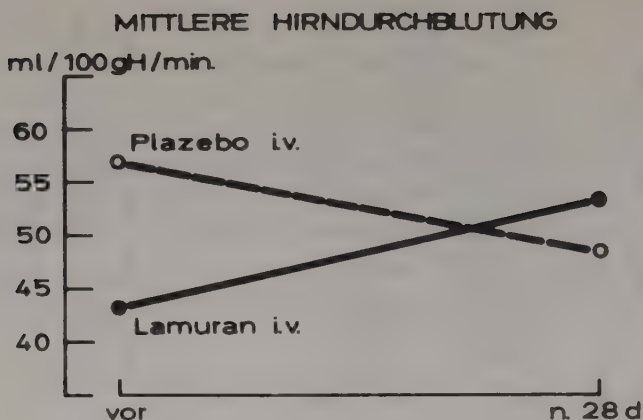


Abb. 6

4.3.2.4 Aussagen über den CO_2 -Partialdruck

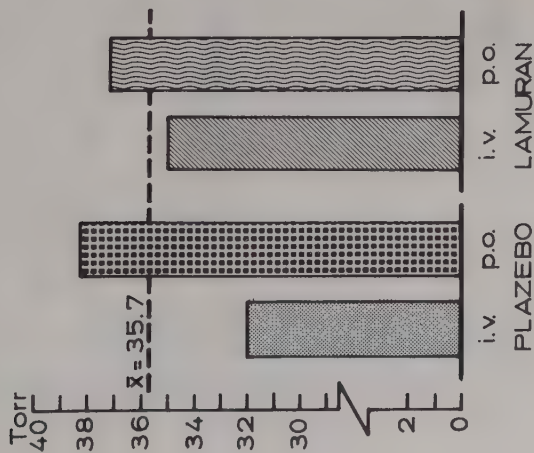
Die Mittelwerte der CO_2 -Spannungen sind in Abb. 7 in Form von Säulendiagrammen aufgetragen. $\bar{x}$ ist der Mittelwert der CO_2 -Partialdrucke aller Gruppen der jeweiligen Messreihe.

Wie Abb. 8 verdeutlicht lag die mittlere CO_2 -Spannung der parenteralen Lamurangruppe geringfügig unter dem Normbereich. Bei der Akutmessung konnte eine kleine Steigerung - in den Normalbereich hinein - beobachtet werden; dies jedoch in gleicher Weise - nicht in den Normalbereich - bei der parenteralen Plazebogruppe.

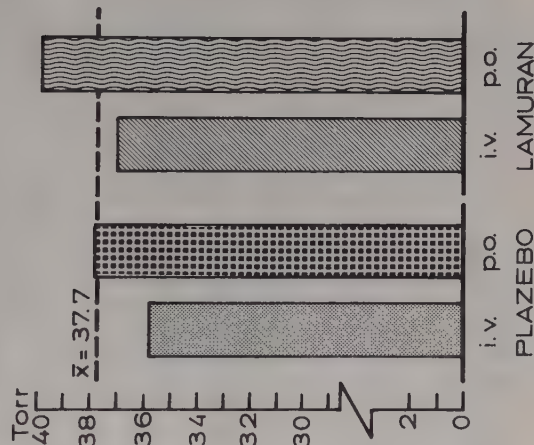
Während der mittlere pCO_2 in der parenteralen Lamurangruppe im Vergleich zur Nachmessung gleich blieb, stiegen die CO_2 -Spannungen der parenteralen Plazebogruppe, ebenso die der peroralen Lamurangruppe an, die der peroralen Plazebogruppe erwiesen sich als konstant. Demzufolge hielt sich der Druck in der parenteralen Lamurangruppe durchaus in der Norm, was seinerseits dafür spricht, daß ein Einfluß von Lamuran auf den CO_2 -Partialdruck ausgeschlossen werden kann.

PaCO₂ (LAMURANREIHE)

VORMESSUNG



NACHMESSUNG



AKUTMESSUNG

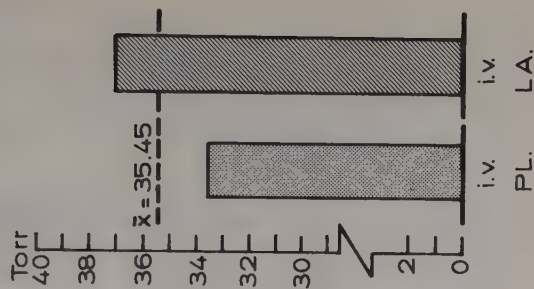


Abb. 7

Pa CO₂ (LAMURANREIHE)

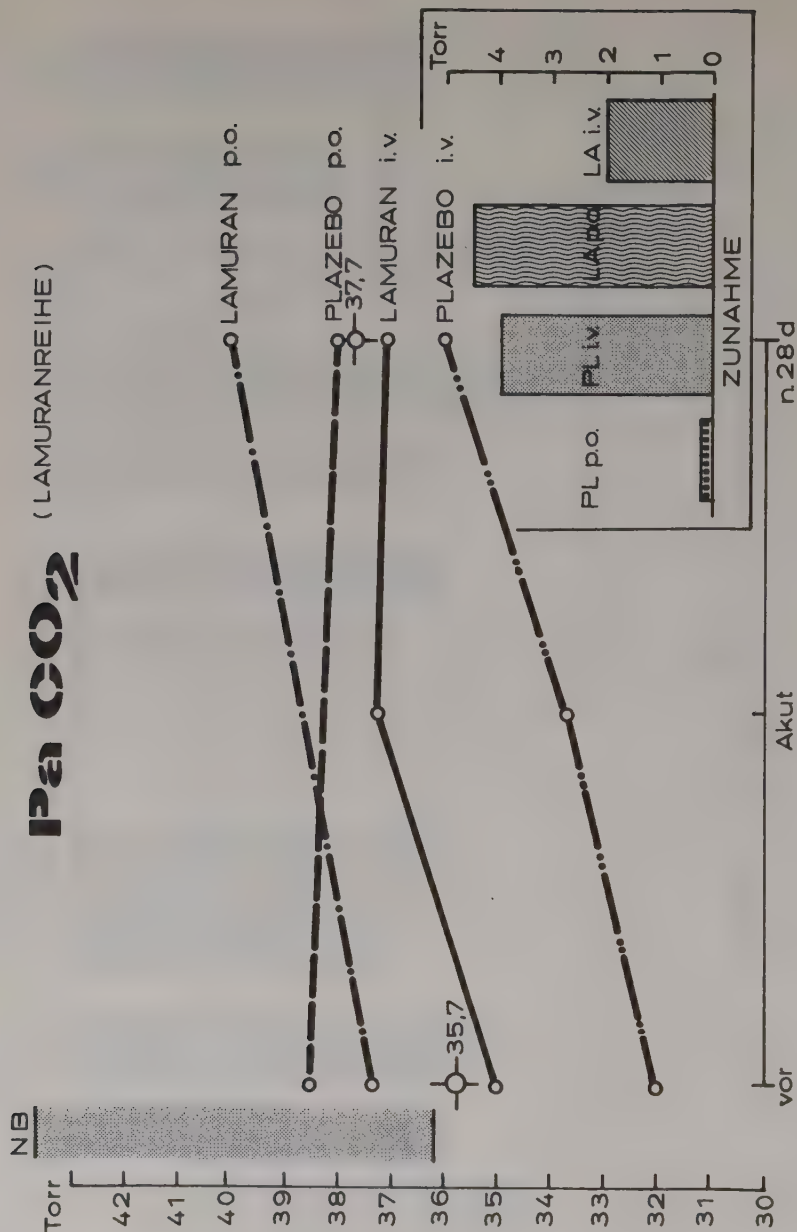


Abb. 8

4.3.2.5 Ergebnisse zu den Blutdruckmessungen

Die einzelnen Blutdruckwerte, getrennt nach Gruppen, sind in den Tabellen 12a - 12d zusammengefaßt.

Dabei bedeutet:

Nr	=	Fortlaufende Nummer der Patienten
RR ₁	=	Blutdruck vor Pharmakongabe
RR ₂	=	Blutdruck nach Pharmakongabe
RR ₃	=	Blutdruck am 14. Tag vor Versuchs- beginn
RR ₄	=	Blutdruck am 14. Tag nach Versuchs- beginn
RR ₅	=	Blutdruck am 28. Tag vor Versuchs- beginn
RR ₆	=	Blutdruck am 28. Tag nach Versuchs- beginn
s	=	systolisch
d	=	diastolisch

BLUTDRUCKWERTE												Präp.: PLAZEBO		Appl.: oral	
Nr	RR ₁		RR ₂		RR ₃		RR ₄		RR ₅		RR ₆				
	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d			
5	200	100	-	-	160	80	160	80	165	90	130	85			
13	260	110	-	-	135	60	140	70	-	-	160	110			
15	180	75	-	-	135	60	140	70	-	-	105	60			
18	130	80	-	-	-	-	-	-	-	-	155	95			
23	240	130	-	-	-	-	-	-	-	-	220	105			
30	130	80	-	-	105	80	110	80	105	70	100	70			
48	220	110	-	-	190	80	190	100	195	100	215	100			
50	165	90	-	-	-	-	-	-	-	-	150	110			
51	160	120	-	-	190	130	-	-	-	-	140	110			
22			Patient war vor der Nachuntersuchung verstorben												
43			Patient war vor der Nachuntersuchung verstorben												

Tabelle 12a

BLUTDRUCKWERTE													Präp.: PLAZEBO Appl.: i.v.	
Nr	RR ₁		RR ₂		RR ₃		RR ₄		RR ₅		RR ₆			
	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d		
1	180	80	185	95	160	90	160	90	180	95	185	90		
2	135	85	135	85	105	70	105	70	110	70	120	80		
4	200	110	180	110	170	110	175	110	170	110	160	110		
21	160	100	145	95	110	60	100	70	120	80	190	110		
25	155	100	155	70	170	100	170	110	140	90	140	100		
27	220	95	220	100	210	90	220	100	225	110	265	130		
29	200	125	180	110	135	80	140	70	220	130	210	120		
32	120	60	130	80	135	65	125	75	170	90	130	70		
35	165	100	150	90	190	105	170	100	165	90	190	95		
38	185	90	150	70	165	80	165	80	170	70	170	75		
40	155	100	160	100	150	100	160	100	155	100	140	100		
9			Patient vor der Nachuntersuchung verstorben											
11			Patient vor der Nachuntersuchung verstorben											

Tabelle 12b

BLUTDRUCKWERTE

Präp.: LAMURAN

Appl.: oral

Nr	RR ₁		RR ₂		RR ₃		RR ₄		RR ₅		RR ₆	
	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d
7	190	100	-	-	165	90	170	90	145	80	135	75
14	260	80	-	-	165	100	170	100	180	100	180	105
26	210	140	-	-	200	130	200	125	-	-	210	115
* 28	190	85	160	70	145	80	160	90	160	70	170	75
31	180	100	-	-	150	90	155	90	185	85	190	90
33	160	90	-	-	-	-	-	-	-	-	160	95
39	120	80	-	-	-	-	-	-	-	-	125	90
44	180	100	-	-	-	-	-	-	-	-	125	90
45	160	80	-	-	170	70	150	60	170	85	180	90
49	150	90	-	-	160	80	160	85	170	90	175	100
46			Patient vor der Nachuntersuchung verstorben									
* Der Patient erhielt zunächst eine Woche Lamuran i.v. dann wurde Lamuran peroral verabreicht												

Tabelle 12c

BLUTDRUCKWERTE													Präp.: LAMURAN Appl.: i.v.	
Nr	RR ₁		RR ₂		RR ₃		RR ₄		RR ₅		RR ₆			
	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d	s	d		
6	230	120	210	110	150	80	140	80	150	80	185	90		
10	140	70	170	80	110	75	155	100	125	80	120	80		
12	190	70	180	60	140	80	140	90	140	85	140	60		
16	180	90	180	100	170	90	175	85	180	80	185	95		
17	140	90	110	75	125	80	120	90	125	80	130	85		
19	190	80	200	80	180	90	190	80	150	85	135	80		
20	150	100	160	95	130	70	130	75	135	70	130	80		
24	130	90	120	80	120	80	105	70	125	75	150	100		
37	140	95	135	100	130	90	140	100	140	90	90	70		
41	165	75	155	80	140	70	135	75	140	70	125	80		
42	120	85	140	100	125	80	120	85	120	80	115	60		
47	160	85	160	85	170	90	160	100	165	90	170	100		
3			Patient vor der Nachuntersuchung verstorben											

Tabelle 12d

Der Verlauf der Blutdruckwerte ist aus Abb. 9 ersichtlich. In einer Säulengraphik (Abb. 10) sind die Mittelwerte der Differenzen aus RR_5/RR_4 , RR_3/RR_4 , RR_5/RR_6 , und RR_3/RR_6 dargestellt.

Die erhöhten Blutdruckwerte über RR_1 , die kurz vor Beginn der Messreihe bestimmt wurden, sind wohl als Ausdruck einer gewissen Exzitation der Patienten aufzufassen, die durch das ungewohnte Milieu der Versuchsvorrichtungen ausgelöst war.

Abb. 9 zeigt deutlich, daß in den Lamurangruppen die Werte zwischen RR_4 und RR_6 konstant geblieben waren, während sie in den Placebogruppen starken Schwankungen unterworfen waren.

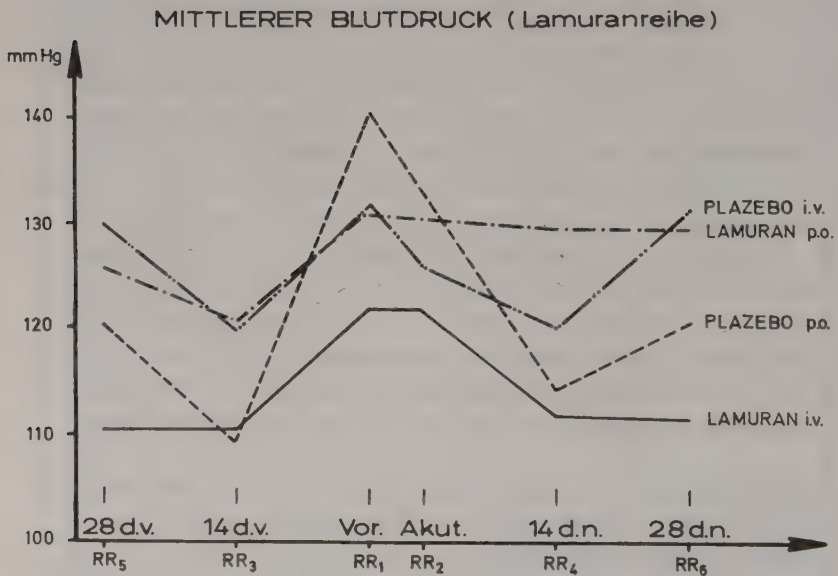


Abb. 9

DIFFERENZWERTE (Mittlerer arterieller Blutdruck)

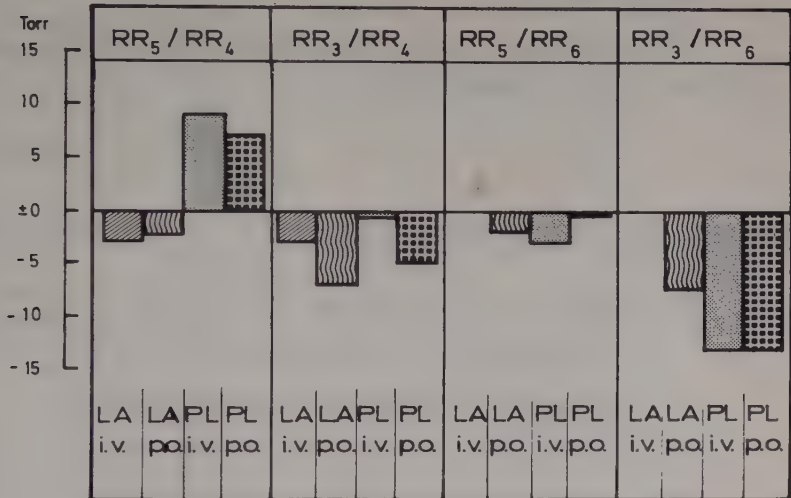


Abb. 10

4.4 Nebenwirkungen

Lediglich ein Patient der parenteralen Plazebogruppe klagte über Kreislaufstörungen,sonst wurde in keiner der Gruppen dieses Symptom angegeben.In der Plazebogruppe peroraler Applikationsart waren keinerlei Nebenwirkungen zu verzeichnen.Einmal berichtete ein Patient der Gruppe "Lamuran peroral" über Brechreiz,ein anderer über ein ungewohntes Hitzegefühl.Bei den Patienten, die einer parenteralen Applikation mit Lamuran unterzogen wurden, konnte in vier Fällen ein leichtes Erythem festgestellt werden,über ein Hitzegefühl berichteten drei Patienten,dreimal wurde ein Schwindelgefühl angegeben,einmal Brechreiz.Im Ganzen gesehen,konnte das Mittel als gut verträglich bezeichnet werden.In keinem einzigen Falle mußte es abgesetzt werden.

4.5

Kasuistik

Im Folgenden werden stellvertretend für die einzelnen Gruppen Fälle vorgestellt.

Prüfbogen für die 133 -Xenon-Hirnclearance

Pat.Nr.:....30....

Name:.....H----- Vorname:..J-----

1

H	J
---	---

Geb.Datum: 13.1.1898.. Alter:..71.....

2

7	1
---	---

Station:Neuro-Ger..... Geschlecht:....m.....

3

1

Anamnese: In den letzten Jahren zunehmend verworren, 4
desorientiert.Nächtlich episodenhaft
motorisch unruhig.Läßt unter sich.grobe 4a
Unreinheit
.....
.....

Klinischer Befund: Multilokulärer Herdbefund. 5
Anisocorie re.,Zeichen zerebralen
Abbaues
.....
.....

EEG: mäßige,re betonte Allgemeinveränderun- 6
gen ohne umschriebene Herd- oder Anfalls-
tätigkeit.

Angewendete Substanz: 7

Plazebo per os

--

MF 744 a und 744 d

502d

MF 502 a und 502 d

8

RR ₁	(vor Pharmakon)	130	80
RR ₂	(nach Pharmakon)	-	-
RR ₃	(14. Tag vor i.v. und oraler Applikation)	105	80
RR ₄	(14. Tag nach i.v. und oraler Applikation)	110	80
RR ₅	(28. Tag vor oraler und i.v. Applikation)	105	70
RR ₆	(28. Tag nach oraler und i.v. Applikation)	100	70
p ^{CO₂} :	1. Messung (vor Pharmakon)	44,	0
	2. Messung (Akutversuch)	-	-
	3. Messung (28. Tag)	46,	0

		unkorrigiert		korrigiert p ^{CO₂} /40	
		parietal	frontal	parietal	frontal
CBF:	M ₁	g 57,2 w 20,8 m 42,8	50,8 20,4 38,7	54,3 19,7 40,4	48,2 19,4 36,8
li/re	M ₂	g w -- m	--	--	--
	M ₃	g 77,1 w 15,4 m 52,4	- - 32,4	70,6 13,9 47,9	- - 29,6
	M ₄	g w m			

Klinischer Befund:

28. Tag

Unverändert

.....

.....

EEG 28. Tag ..ohne wesentliche Veränderung, im Ver-
gleich zur Voruntersuchung haben sich
die Allgemeinveränderungen etwas ge-
bessert, der Grundrhythmus ist etwas
rascher geworden

Nebenwirkungen: Hitzegefühl: -

Brechreiz: -

Benommenheit u. Schwindel: -

Magen-Darmbeschwerden: -

Cardial: -

Besonderes: Vor Versuchsbeginn unter Lana-
tosidbehandlung

Datum: ...14.1.70....

Klemm

Melnizky

Prüfbogen für die 133-Xenon-Hirnclearance

Pat.Nr:.....4.....

Name:...N----- Vorname:...A-----

1

N	A
---	---

Geb.Datum:..14.11.11... Alter:....68.....

2

6	8
---	---

Station:Neuro-Männer.. Geschlecht:....m.....

3

1

Anamnese:..Seit.März.1969.intermittierende Mono- und

4

.Hemiparesen re und aphasische Störungen..

.Im Juni.1969.erstmals stationäre Be-.....

4a

.handlung:.....

.....

Klinischer Befund:..Spastische Hemiparese re mit.....

5

.gemischter Aphasie.....

.Karotisangiogramm li: Verschluß der Int..

.Karotisangiogramm re: Interna kaliberstark,

.ohne erkennbare Wandveränderungen.....

EEG: ..Hinweise für diskrete vaskuläre In-.....

6

.suffizienz.....

Angewendete Substanz:

7

Plazebo i.v.

--

MF 744 a und 744 d

502 a

MF 502 a und 502 d

8

RR ₁	(vor Pharmakon)	200	110
RR ₂	(nach Pharmakon)	180	110
RR ₃	(14. Tag vor i.v. und oraler Applikation)	170	110
RR ₄	(14. Tag nach i.v. und oraler Applikation)	175	110
RR ₅	(28. Tag vor oraler und i.v. Applikation)	170	110
RR ₆	(28. Tag nach oraler und i.v. Applikation)	160	110
p _{CO₂} :	1. Messung (vor Pharmakon)	33,	0
	2. Messung (Akutversuch)	33,	5
	3. Messung (28. Tag)	35,	0

		unkorrigiert		korrigiert p _{CO₂} /40	
		parietal	frontal	parietal	frontal
CBF:	M ₁	g 74,0	78,8	64,4	68,8
		w 22,4	23,9	21,4	22,8
		m 53,4	56,8	47,3	50,4
li/re	M ₂	g 74,0	76,1	78,4	80,7
		w 21,4	21,2	22,7	22,9
		m 52,8	54,1	56,1	57,3
	M ₃	g 52,4	65,2	54,9	68,3
		w 18,2	19,6	19,1	20,5
		m 38,7	47,0	40,6	49,2
	M ₄	g			
		w			
		m			

Klinischer Befund: Zurücktreten der aphasischen Störungen und Zunahme der Motilität für die betroffene paretische Körperhälfte.
(Logopädie, krankengymnastische Übungen.)

EEG 28. Tag Zarter Thetaherd li temporal, vaskulär bedingt.

Nebenwirkungen: Hitzegefühl: -
Brechreiz: -
Benommenheit und Schwindel: -
Magen-Darmbeschwerden: -
Cardial: -
Besonderes: Vor Versuchsbeginn unter Lanicorbehandlung

Datum: 17.11.69

Klemm

Melnizky

Prüfbogen für die 133-Xenon-Hirnclearance

Pat.Nr:....26.....

Name:.....S----- Vorname:.....K-----

1

S	K
---	---

Geb.Datum:..8.1.1909.... Alter:.....60.....

2

6	0
---	---

Station:Neuro-Männer Geschlecht:.....m.....

3

1

Anamnese: Seit Jahren intermittierende Schwank-
schwindel.Apoplektiform aufgetretene Hemi-
anopsie nach re mit dumpfem Kopfschmerz.
Hypertonie seit langem bekannt.

4

4a

Klinischer Befund:Schwer besinnlich,oberflächlich.
euphorisch.Psychopathologisch,sonst un-
auffällig.
Homonyme Hemianopsie nach re,sonst regel-
rechter Befund.Sklerose der Carotis li.

5

EEG: Li betonte Allgemeinveränderungen.Theta-
Delta Herd intermittierend bei Hyperven-
tilation occipito-temporal li.

6

Angewendete Substanz:

7

Lamuran per os

744 d

MF 744 a und 744 d

--

MF 502 a und 502 d

8

RR ₁	(vor Pharmakon)	210	140
RR ₂	(nach Pharmakon)	-	-
RR ₃	(14. Tag vor i.v. und oraler Applikation)	200	130
RR ₄	(14. Tag nach i.v. und oraler Applikation)	200	125
RR ₅	(28. Tag vor oraler und i.v. Applikation)	-	-
RR ₆	(28. Tag nach oraler und i.v. Applikation)	210	115
pCO ₂ :	1. Messung (vor Pharmakon)	34,	0
	2. Messung (Akutversuch)	-	-
	3. Messung (28. Tag)	38,	0

		unkorrigiert		korrigiert pCO ₂ /40	
		parietal	frontal	parietal	frontal
CBF:	M ₁	g 57,2 w 25,7 m 44,7	51,8 24,6 40,0	60,4 27,1 47,3	54,7 25,9 43,2
<u>li/re</u>	M ₂	g -- w -- m --	--	--	--
	M ₃	g 72,0 w 25,7 m 53,7	72,9 18,3 51,0	73,3 26,2 54,7	74,1 18,6 51,9
	M ₄	g w m			

Klinischer Befund: ..Hemianopsie zu Skotom aufgehellt....
28. Tag ..Psych.: weniger reizbar, Besserung...
..der Merkfähigkeit.....
..Subjektive Abnahme der Beschwerden..
..(Patient verlangt nach Medikament)...

EEG 28. Tag ..Im Vergleich zum EEG der Voruntersu-
..chung deutliche Besserung.....
..Ruhe-EEG im Bereich der Norm.....
.....
.....

Nebenwirkungen: Hitzegefühl: -
Brechreiz: -
Benommenheit u. Schwindel: -
Magen-Darmbeschwerden: -
Cardial: -
Besonderes: -

Datum: 14.1.70.....

Klemm

Melnizky

Prüfbogen für die 133-Xenon-Hirnclearance

Pat.Nr:....19.....

Name:..L----- Vorname:..C-----

1

L	C
---	---

Geb.Datum:..13.9.1888. Alter:....81.....

2

8	1
---	---

Station:Neuro-Männer. Geschlecht:....m.....

3

1

Anamnese:..In letzter Zeit zunehmend aggressiv,nächt-
lich verwirrt,schwer besinnlich.....

4

4a

Klinischer Befund:Aggressiv,nächtlich verwirrt,....
schwer besinnlich.....
neurologisch keine Herdzeichen.....
Arteriosklerosis universalis.....

5

EEG: ..mäßige bis mittelgradige Allgemeinver-
änderungen ohne Herdtätigkeit oder Sei-
tenhinweis.

6

Angewendete Substanz:

7

Lamuran i.v.

744 e

MF 744 a und 744 d

--

MF 502 a und 502 d

8

RR ₁	(vor Pharmakon)	190	80
RR ₂	(nach Pharmakon)	200	80
RR ₃	(14. Tag vor i.v. und oraler Applikation)	180	90
RR ₄	(14. Tag nach i.v. und oraler Applikation)	190	80
RR ₅	(28. Tag vor oraler und i.v. Applikation)	150	85
RR ₆	(28. Tag nach oraler und i.v. Applikation)	135	80
p _{CO₂} :	1. Messung (vor Pharmakon)	34.	0
	2. Messung (Akutversuch)	35.	0
	3. Messung (28. Tag)	36.	5

		unkorrigiert		korrigiert p _{CO₂} /40	
		parietal	frontal	parietal	frontal
CBF:	M ₁	g 62,7 w 20,0 m 45,6	46,8 19,6 36,0	66,1 21,1 48,0	49,4 20,7 38,0
	M ₂	g 67,2 w 22,4 m 49,2	76,2 17,1 52,4	70,9 23,6 51,9	80,4 18,0 55,3
	M ₃	g 78,2 w 30,2 m 58,9	60,3 25,9 47,0	80,8 31,2 60,8	62,3 26,8 47,6
li/re	M ₄	g w m			

Klinischer Befund: Psychisch auffallend gebessert. Voll.

28. Tag orientiert, liebenswürdig.
Schlaf-Wachrhythmus wieder herge-
stellt. Kann einige Schritte ohne
fremde Hilfe gehen.

EEG 28. Tag:
.....
Unverändert
.....
.....

Nebenwirkungen: Hitzegefühl: Flush und Wärmegefühl,
subjektiv nicht belästigend.
Breachreiz: -
Benommenheit u. Schwindel: -
Magen-Darmbeschwerden: -
Cardial: -
Besonderes: Vor Versuchsbeginn unter
Lanicorbehandlung.

Datum: 15.1.70.....

Klemm

Melnizky

5.1 Zur ^{133}Xe -Clearance Methode

Die extrazerebrale Bestimmung der Hirndurchblutung mittels der Gamma - Clearancekurven wird heute allgemein angewandt. Unbestritten ist, daß ^{133}Xe die Forderung nach einer frei diffusiblen und biologisch völlig inerten Substanz erfüllt, desgleichen seine Indifferenz hämodynamischen Vorgängen gegenüber.

Eine Homogenität des Gewebes jedoch wird von LANDAU und MITARBEITERN (31), sowie FREYGANG (7) in Frage gestellt. Dies ist zweifellos berechtigt, doch unternahm LASSEN (37) vergleichende Untersuchungen mit der KETY und SCHMIDT - Methode (25), fand aber keinerlei Hinweise, die auf eine Abweichung der ermittelten Volumina schließen ließen, sondern stellte sogar eine enge Beziehung zwischen beiden Verfahren fest.

Ein Angriffspunkt der Kritik ist auch die Zerlegbarkeit der monoexponentiellen Clearancekurve in zwei Komponenten. HØEDT-RASMUSSEN (16) konnte jedoch auch diesen Einwand entkräftigen.

Obwohl die angewandte Methode unter den Begriff der blutigen Messungen eingeordnet wird, sind die Belastungen für den Patienten sehr gering. Mit einer sehr dünnen Kanüle wird nach Lokalanästhesie die Punktion der Arterie durchgeführt. Besteht eine Unsicherheit über ihre Lage, werden 10 ml einer physiologischen Kochsalzlösung injiziert. Auch hierbei empfanden die Patienten lediglich ein gewisses Kältegefühl an der Stirn. Die Injektion des Isotopes selbst war vom Patienten kaum zu bemerken. Der Anfall der radioaktiven Strahlung ist so gering, daß Schäden mit Sicherheit auszuschließen sind.

Handhabung der Geräte und zeitlicher Aufwand der Untersuchung sind im Vergleich zu anderen Methoden eher unkomplizierter und geringer. Ein Nachteil dieser Untersuchungsmethode besteht lediglich darin, daß die Gefäßpunktion an die Hand eines Geübten gebunden ist.

5.2

Zur Versuchsanordnung und zum Ablauf der Versuche

Die Versuchsreihe wurde gemäß den Bedingungen des Doppelblindversuches durchgeführt. Weder Patient noch Behandelnder wußten, bei welchem Präparat es sich um Verum oder Plazebo handelte. Die Zuteilung des jeweiligen Mittels für den einzelnen Patienten erfolgte dabei rein zufällig durch Losentscheid. Vor Versuchsbeginn wurden in einem dafür vorbereiteten Prüfbogen sämtlich vorhandene Unterlagen, wie anamnestiche, klinische, neurologische radiologische und EEG-Befunde aufgenommen; desgleichen die Blutdruckwerte des 14. bzw. 28. Tages vor Prüfungsbeginn.

Die Dauer des Versuches erstreckte sich über 28 Tage. Zu Beginn wurde die HDB in der "Vormessung" bestimmt. War ein Patient für eine parenterale Applikation vorgesehen, so bekam er im Anschluß daran eine dosierte Menge (0,1 mg pro kg Körpergewicht) des Medikamentes in die Cubitalvene injiziert. Eine sogenannte Akutmessung schloß sich an. Nach 28 Tagen erfolgte in der "Nachmessung" die Aufzeichnung des derzeitigen Durchstromvolumens. Zwischenzeitlich wurde bei peroraler Verabreichung täglich 3 x 20 mg des Verums oder des Plazebos gegeben, bei parenteraler 2 x täglich 0,1 mg/kg/KG.

Während jeder Messung waren für Blutgasanalysen aus der punktierten Arterie einige ml Blut entnommen worden. Blutdruckmessungen fanden regelmäßig zu den vorgesehenen Zeitpunkten statt, (nach jeder HDB - Messung und am 14. und

28. Tag nach Beginn der Medikation). Am Ende der Versuchsreihe wurden in einer Nachuntersuchung die Befundbögen, hinsichtlich klinischer, neurologischer, radiologischer und EEG-Veränderungen ergänzt. Einer korrekten Aufzeichnung und Auswertung der Clearancekurven schenkten wir besondere Aufmerksamkeit. Die Fixierung der Szintillationszählrohre geschah dergestalt, daß einwandfreie Reproduzierung möglich war.

5.3 Zur Patientenauswahl

Eine der Hauptschwierigkeiten bei einer Beurteilung einer pharmakologischen Wirksamkeit besteht in der Zusammenstellung eines möglichst homogenen Krankengutes.

Da bei unseren Untersuchungen, Lamuran und Plazebo nicht nur oral sondern auch i.v. verabreicht wurde, ergab sich die Notwendigkeit, Patienten zu erfassen, die sich in stationärer Behandlung befanden. Dies war darüber hinaus noch aus weiteren Gründen von Vorteil. Unter der Auflage, zusätzlich keine Therapeutika zu geben, welche die Durchblutung irgendwie beeinflussen könnten, - also auch keine Antihypertensiva oder Herzglykoside - wurde dadurch eine Kontrollmöglichkeit geschaffen, eventuelle negative Auswirkungen schnellstens und wirksam zu unterbinden. Andererseits war so ein nahezu gleichbleibendes äußeres Milieu gewährleistet - infolgedessen - vegetativ bedingte Schwankungen auf ein Minimum beschränkt und die klinischen Blutdruckmessungen aussagekräftig. Eine weitere conditio sine qua non für eine korrekte Beurteilung bestand darin, nur Patienten in die Meßreihen miteinzubeziehen, die an diffusen zerebralsklerotischen Veränderungen litten oder solche bei denen zurückliegende intrakranielle Gefäßverschlüsse bewiesen waren. Kranke mit interkurrentem entzündlichem Zustandsbild und

jene bei denen Neoplasmen diagnostiziert waren mußten von den Versuchen ausgeschlossen bleiben.

Von der Neurologischen Klinik in Salzburg konnte ein Krankengut zur Verfügung gestellt werden, das im wesentlichen diesen Voraussetzungen entsprach. Das Durchschnittsalter betrug bei Männern und Frauen 65 Jahre.

5.4

Zur Auswertung der Messergebnisse

Wie erwähnt, wurde bei unseren Versuchen streng darauf geachtet, eine Medikation auszuschließen, die ihrerseits einen Effekt auf die HDB auslösen könnte. Dieses Vorgehen mag uns einer gewissen Kritik aussetzen, wiesen doch alle Autoren darauf hin, Lamuran solle bei insuffizienten Patienten nur in Verbindung mit Herzglycosiden verabreicht werden. Grundsätzliche stimmen wir dem zu. Doch soll hierzu folgendes gesagt werden:

- 1) Unseres Wissens lagen bisher noch keine Ergebnisse dafür vor, inwieweit sich durch Lamuran eine Verbesserung der zerebralen Durchblutung ohne eine kardiale Unterstützung erzielen ließ. Trotz einer Homöostase des Gehirns vermögen äußere Faktoren, bei pathologischen Fällen, durchaus eine Zunahme des Durchblutungsvolumens zu bewirken.
- 2) Nach LEMBECK (38) ist Herzinsuffizienz ein geläufiger diagnostischer Ausdruck, der sich aber nicht ganz eindeutig definieren oder in Stadien einteilen läßt. Er faßt drei Möglichkeiten ins Auge:
 - a) Die Herzschwäche ist nur unter körperlicher Belastung zu erkennen.
 - b) Die Herzleistung reicht für die tägliche Arbeit nicht mehr aus, eine Einstellung der Lebensweise auf diesen

Zustand ist zwingend notwendig. Eindeutige Symptome sind vorhanden.

- c) Schwerkranke mit ständigen Beschwerden, schon in der Ruhe unter Dyspnoe - Tachykardie.

Zur Ausschaltung unnötiger Risikofaktoren bezogen wir in unsere Versuche nur Patienten mit ein, die sich in Stadium a oder b befanden. Sie unterstanden einer sorgfältigen Überwachung. In zwei Fällen mußten Personen aus dem statistischen Kollektiv genommen werden, da sich bei ihnen eine Digitalisierung als nötig erwies.

In der parenteralen Plazebogruppe standen alle Patienten vorher unter einer Glycosidtherapie die zu Versuchsbeginn beendet wurde. Bei den übrigen Gruppen betrug der Anteil jeweils 60%.

Hierzu fällt in der Statistik auf: die mittlere Hirndurchblutung des Krankengutes der parenteralen Plazebogruppe - bei dem wie auch bei jenem der anderen Gruppen, anhand klinischer und neurologischer Symptome eindeutig Funktionsstörungen zerebrovaskulärer Genese festgestellt waren - ist in der "Vormessung" durchaus im Normbereich. In der "Nachmessung" ist bei nahezu gleichem Variationskoeffizienten eine deutliche Reduktion vorhanden. Das scheint darauf hinzudeuten, daß allein durch die vorher verabreichten Herzglycoside eine Steigerung der HDB erfolgt war. Ähnliche Beobachtungen, wenn auch nicht in diesem Ausmaß (hier standen nur 60% der Untersuchten unter Lanatosiden) ergaben sich für die Gruppe, in der das Plazebo peroral gegeben wurde.

Anders standen die Dinge bei der Lamurangruppe peroraler Applikationsart. Hier befanden sich die Ausgangswerte für die Durchblutung am unteren Rand der Norm. Bei der "Nachmessung" erwiesen sich die Durchblutungsmengen als nahezu

unverändert, bei nicht eindeutig gesicherter Signifikanz.

Klare signifikante Schlußfolgerungen sind in Bezug auf die Patientengruppe möglich, die einer parenteralen Lamurantherapie unterzogen wurde. Hier verbesserten sich die Werte um durchschnittliche 23%, um 14% im frontalen und 32% im parietalen Bereich. Die Standardabweichung zeigte sich dabei durchaus in Übereinstimmung mit solchen Angaben, die von anderer Seite an Normalwerten erstellt werden konnten, wenn man hierzu berücksichtigt, daß von einigen dieser Autoren eine Reduktion der gefundenen HDB - Werte auf einen $p\text{CO}_2 = 40$ mmHg des arteriellen Blutes nicht vorgenommen wurde. In einer Gegenüberstellung "unkorrigierter" und "korrigierter" Strömungsmengen vergrößerten sich bei unseren Untersuchungen die Volumina, auf einen Standardwert bezogen, um $\bar{d} = 4,2$ ml/100 g/min bei einer Streuung von $\pm 2,8^2$.

Eine wichtige Rolle in der Klassifizierung und Wirkungsweise eines Gefäßmittels spielen die Herz - Kreislauffeffekte. Im Gegensatz zu klassischen Dilatatoren, die sympathomimetisch auf Beta- Rezeptoren wirken und somit ein Absinken des arteriellen Mitteldruckes nach sich ziehen - was wiederum eine Frequenzsteigerung des Herzens nach sich zieht - mobilisiert Lamuran in erster Linie venöse Depots. Lamuran besitzt also eine tonuserhöhende Wirkung auf die kapazitiven Gefäße. DIETMANN (3), der die Wirkungsweise des Raubasins (= Lamuran) an Hunden untersucht hat, schreibt: "Diese Tonus-erhöhung bewirkt einen gesteigerten venösen Abfluß, ein vermehrtes Blutangebot an das Herz und damit ein primär erhöhtes Blutzeitvolumen. Die gleichzeitige Verminderung des arteriellen Gefäßwiderstandes - adaptiv und durch direkte Gefäßwirkung des Alkaloides bedingt - führt zu einer definitiven Kreislaufumstellung, deren charakteristische Merkmale ein vergrößertes Durchströmungsvolumen bei vermindertem arteriellen Gefäßwiderstand, aber unverändertem arteriellen Mitteldruck sind."

In Anlehnung an diese Ausführungen, maßen wir bei unseren Untersuchungen den Blutdruckwerten eine besondere Bedeutung zu. Ein Vergleich ergab keinerlei Diskrepanz zwischen den Mittelwerten vor der Meßreihe und solchen, die während der 28-tägigen parenteralen Applikationsdauer registriert wurden. Vorher lag der arterielle Mitteldruck bei 111 mmHg, während und nach der Behandlungsdauer bei 112 mmHg. Auffallend war die Konstanz zwischen dem 14. und 28. Tag der Medikation sowohl in der Gruppe mit parenteralen, als auch in der mit peroralen Lamurangaben. In den Plazebogruppen blieben die Schwankungen völlig regellos. Dies spricht dafür, daß bei längerdauernder Lamuranbehandlung eine gewisse Gleichmäßigkeit der Blutdruckwerte erzielt werden kann. Gerade dieser Aspekt könnte in Verbindung mit Antihypertensiva von großem Interesse für die Behandlung von Hochdruckpatienten sein.

5.5 Zur Betrachtung der klinischen Beurteilung

Eine Bestätigung des experimentell-absoluten Teiles, ergab die klinische Prüfung der Lamuranwirkung. Zur Verfügung standen uns hier 20 Patienten die einer Plazeboapplikation unterstanden. In die Bewertung für das Verum konnten wir 22 Kranke aufnehmen.

In beiden Lamurangruppen war eine Verbesserung der Ausgangslage festzustellen. Peroral verabreicht, konnte das klinische Urteil in 36% mit "gut" bis "sehr gut" bezeichnet werden. Bei parenteraler Applikationsform ergab sich mit 66% eine fast doppelt so hohe Erfolgsquote.

Demgegenüber stehen in der parenteralen Plazebogruppe, mit 9%, Ergebnisse gegenüber, die lediglich mit "gut" zu bezeichnen waren. Keine positive Aussage wurde in der Gruppe "Plazebo peroral" konstatiert.

ZUSAMMENFASSUNG

Mit Hilfe der ¹³³Xe-Clearancemethode, deren Aussagen durch eine klinische Bewertung untermauert wurden, gelang im Doppelblindversuch der Nachweis, daß, speziell bei einer intravenösen Verabreichung von Lamuran, in einer Dosierung von 2 x täglich 0,1 mg pro kg Körpergewicht, eine therapeutische Beeinflußbarkeit zerebraler Durchblutungsstörungen arteriosklerotischer Genese möglich ist. Gleichwohl ist unbestreitbar auch bei oralen Gaben von 3 x 20 mg täglich, ein günstiger Einfluß zu beobachten, wenngleich die objektivierbaren Angaben, bei oberflächlicher Betrachtung, hierüber hinwegzutäuschen scheinen. Dürfte bei Lamuran, infolge des sympatholytischen Einflusses, der Wirkungsmechanismus in einer Steigerung des Schlagvolumens zu suchen sein, wobei eine consensuelle Mehrdurchblutung des Gehirns bewirkt wird, so kann ein direkt trophotroper Einfluß auf das gestörte autoregulative System des ZNS dennoch nicht ausgeschlossen werden. Doch sind hinsichtlich des therapeutischen Wertes derartige Grundsatzbetrachtungen unwesentlich. In dieser Versuchsreihe war auf eine Unterstützung durch Herzglykoside aus Gründen einer spezifischen Aussage verzichtet worden. Dessen ungeachtet, erscheint es uns nötig bei Herzinsuffizienten die Therapie mit Lanatosiden zu verbinden. Hierdurch werden nicht nur unliebsame Nebenwirkungen ausgeschlossen, es kann auf diese Weise auch ein positiver additiver Erfolg erzielt werden.

LITERATURNACHWEIS

1. BLUMGART, H.L., S.L. GARGILL & D.R. GILLIGAN:
Studies on the velocity of blood flow XV.
The velocity of blood flow and other aspects of
the circulation in patients with "primary" and
secondary anemia in two patients with polycyt-
hemia vera.
J. Clin. Invest. 9, 679 - 692
1931
2. CRONQUIST, S., D.H. INGVAR, N.A. LASSEN:
Quantitative measurement of regional blood flow
related to neuroradiological findings.
Acta radiol. 5, 760
1966
3. DIETMANN, K.: Förderung der Organdurchblutung durch Raubasin
Arzneimittelforschung 17, 969
1967
4. Van der FEER, Y.: The determination of cardiac output by
the injection method.
Thesis
Utrecht 1958
5. FERRIS, E.B., jr.: Objective measurement of relative intra-
cranial blood flow in man with observations con-
cerning the hydrodynamics of the cranioverte-
bral system.
Arch. Neurol. Psychiatr. 46, 377
1942
6. FICK, A.: Über die Messung des Blutquantums in den Herzven-
trikeln.

Verh.Phys.- Med.Ges. Würzburg, 2 : XVI
1870

7. FREYGANG, W.H., L. SOKOLOFF.: Quantitative Measurements of Regional Circulation In Cerebral Nervous System by Use of Radioactive Inert Gas.
Advances Biol. Med. Phys. 6, 263
1959
8. GIBBS, F.A.: A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 31, 141
1933
9. GIBBS, F.A., H. MAXWELL, E.L. GIBBS: Volume flow of blood through the human brain.
Arch. Neurol. Psychiatr. 57, 137
1947
10. GOTTSTEIN, U.: Arznei gegen Durchblutungsnot: Am Beispiel Raubasin.
Vorträge und Diskussionen, gehalten auf dem internationalen Symposium "Vasoeaktive Pharmakotherapie bei Durchblutungsstörungen", Wien, 5.-7. Dez. 1968
Selecta Nr. 39, S. 3072 - 3082
1969
11. HARPER, A.M., H.J. GLASS, J.L. STEVEN, A.H. GRANAT.:
The measurement of local blood flow in the cerebral cortex from the clearance of Xenon 133.
J. Neurol. 27, 255
1964
12. HARPER, A.M. and W.B. JENNETT with the technical assistance of J.B. LITTLEJOHN: Simultaneous Measurement of Beta and Gamma Clearance Curves of Radioactive

Inert Gases from the Monkey Brain.

In Bain W.H. and A.M. Harper Blood flow through
organs and tissues

p. 328

E & S Livingstone LTD

Edinburgh and London

1968

13. HETZER, R.: Hirndurchblutungsmessung mit 133 Xenon
Klinische Anwendung einer Clearancemethode
Promotionsarbeit
Universität München
1969
14. HEYCK, H.: Der Einfluß der Ausgangslage auf sympatholyti-
tische Effekte am Hirnkreislauf bei zerebrovas-
kulären Erkrankungen.
Ärztliche Forschg. XV 1/234
1961
15. HEYCK, H.: Über die Beeinflußbarkeit der Hirndurchblutung
und des Hirnstoffwechsels durch Medikamente.
Ergebnisse quantitativer Messungen am Menschen.
Ther. Umsch. 19 : 62 - 77
1962
16. HØEDT-RASMUSSEN, K., E. SVEINSDOTTER, N.A. LASSEN:
Regional cerebral blood flow in man determined
by intraarterial injection of radioactive inert
gas.
Circ. Res. 18, 237
17. HØEDT-RASMUSSEN, K., E. SKINHOJ:
In vivo measurements of relative weights of
grey and white matter in the human brain.
Neur. 16, 515
1966

18. IBSISTER, W.H., P.F. SCHOFIELD, H.B. TORRANCE:
Cerebral blood flow estimated by ^{133}Xe Clearance Technique.
Arch. Neurol. 14, 512
1966
19. INGVAR, D.H., N.A. LASSEN: Quantitative determination of regional cerebral blood flow in man.
Lancet 2, 806
1961
20. INGVAR, D.H., N.A. LASSEN: Regional blood flow of the cerebral cortex determined by Krypton 85.
Acta physiol. Scand. 54, 325
1962
21. INGVAR, D.H.: The regulation of cerebral circulation.
Acta anaesth. Scand.
Suppl. XV 43 - 46
1964
22. INGVAR, D.H., S. CRONQUIST, R. EKBERG, J. RISBERG, K. HØEDT-RASMUSSEN:
Normal Values of Regional Cerebral Blood Flow in Man, including Flow and Weight Estimates of Grey and White Matter.
International Symposium "Regional Cerebral Blood Flow".
Acta Neurol. Scand. 41
Suppl. 14, 72
1965
23. INGVAR, D.H., S. CRONQUIST, R. EKBERG:
Multiple simultaneous measurements of regional cerebral blood flow in man under normal and pathological conditions.

Scand. Neurolog. Congr. 26
1965

24. JELSMA, L.F. and J.D. Mc QUEEN, with the assistance of
K. MOROONEY:
Changes in impedance pulsations and carotid blood
flow during intracranial hypertension.
In Bain W.H. and A.M. Harper Blood flow through
organs and tissues
p. 328
E & S Livingstone LTD
Edinburgh and London
1968
25. KETY, S.S., C.F. SCHMIDT: The determination of cerebral
blood flow in man by the use of nitrous oxide
in low concentration.
Am. J. Physiol. 143, 53
1945
26. KETY, S.S., C.F. SCHMIDT: The nitrous oxide method for the
quantitative determination of cerebral blood
flow in man: Theory, procedure and normal values.
J. Clin. Invest. 27, 476
1948
27. KETY, S.S.: The theory and applications of the exchange
of inert gas at the lungs and tissues.
Pharmacol. Rev. 3, 1
1951
28. KLEIN, K.: Zum Nachweis medikamentöser Effekte auf die
Hirndurchblutung.
Med. Welt 2021
1967

29. KLEMM, J.: Arznei gegen Durchblutungsnot: Am Beispiel Raubasin.
Vorträge und Diskussionen, gehalten auf dem internationalen Symposium "Vasoaktive Pharmakotherapie bei Durchblutungsstörungen", Wien, 5.- 7.12.1968
Selecta 39, 3072 - 3082
1969
30. KOCH, W.: Der funktionelle Bau des menschlichen Herzens
Berlin und Wien
1922
31. LANDAU, W.M., W.H. FREYGANG, L.P. ROLAND, L. SOKOLOFF, S.S. KETY:
The local circulation of the living brain, values in the unanesthetized cat.
Transact. Amer. Neurol. Ass. 80, 125
1955
32. LANGFITT, T.W. and N.F. KASSEL:
A neurogenic factor in the control of the cerebral circulation.
In Bain W.H. and A.M. Harper Blood flow through organs and tissues
p. 282
E & S Livingstone LTD
Edinburgh and London
1968
33. LASSEN, N.A., O. MUNCK: The cerebral blood flow in man determined by the use of radioactive Krypton.
Acta physiol. Scand. 33, I, 30
1955
34. LASSEN, N.A., D.H. INGVAR: The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive Krypton 85.
Experientia 17, 62
1961

35. LASSEN, N.A.: Regional cerebral blood flow measurement in man.
Arch. Neurol. 9, 615
1963
36. LASSEN, N.A.: Assessment of tissue radiation dose in clinical use of radioactive inert gases with example of absorbed doses from ^3H , ^{85}Kr and ^{133}Xe .
Minerva nucl. 8, 211
1964
37. LASSEN, N.A., K. HØEDT-RASMUSSEN:
Human cerebral blood flow measured by two inert gas techniques: A comparison of the Kety-Schmidt method and the intraarterial injection method.
Circ. Res. 19, 681
1966
38. LEMBECK, F.: Herzglycoside.
Naturwissenschaften und Medizin 26, 56
1969
39. LENNOX, W.G., E.L. GIBBS: The blood flow in the brain and the leg of man and the changes induced by alterations of blood gases.
J. Clin. Invest. 11, 1155
1932
40. LEUTIGER, H.: Therapeutische Erfahrungen mit Raubasin bei peripheren und zerebralen Durchblutungsstörungen.
Therapiewoche 17, 1258
1967
41. LOVE, W.D., L.P. O'MEALLIE, G.E. BURCH:
Assessment of cerebral circulation by an external isotope technique.

J. Laborat. Clin. Med. 58, 445
1961

42. NYLIN, G., B.P. SILVERSKJØLD, S. LOFSTAEDT, O. REGNSTROM,
S. HEDLUND:
Studies on cerebral blood flow in man using ra-
dioactive labelled erythrocytes.
Brain 83, 293
1960
43. NYLIN, G., S. HEDLUND, O. REGNSTROM:
Cerebral circulation studies with labelled red
cells in healthy males.
Acta radiol. 55, 281
1961
44. OBRIST, W.D., H.K. THOMPSON, C. KING HERSCHEL, R.S. WANG:
Determination of Regional Cerebral Blood Flow
by Inhalation of 133 Xenon.
Circ. 20, 124
1967
45. OLDENDORF, W.H., P.H. GRANDALL, R.A. NORDYKE, A.S. ROSE:
A comparison of the arrival in the cerebral
hemispheres of intravenously injected radioiso-
topes. A preliminary report.
Neurol. 10, 223
1960
46. PICKER X - RAY CORPORATION, Waite Mfg. Dir. Inc.
Cleveland, 12, Ohio, USA
Instructions T 55 : 327
47. PRINZMETAL, B.: History.
p. 1
J. & A. Churchill, London
1965

48. REICHEL, H., A. BLEICHERT: Leitfaden der Physiologie des Menschen.
3. Auflage
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart
1966
49. SCHMIDT, C.F.: The cerebral circulation in health and disease.
Charles C. Thomas
Springfield, Ill.
1950
50. SCHNEIDER, M. und D. SCHNEIDER: Untersuchung über die Regulierung der Gehirndurchblutung. II. Mitteilung: Einwirkung verschiedener Pharmaka auf die Gehirndurchblutung.
Arch. exper. Pathol. 175, 606, 640
1934
51. SHENKIN, H.A., M.H. HARMEL, S.S. KETY:
Dynamic anatomy of cerebral circulation.
Arch. Neurol. Psychiatr. 60, 240
1948
52. SOKOLOFF, L.: The action of drugs on the cerebral circulation.
Pharmacol. Rev. 11, 1
1959
53. STEINORTH, G.: Bericht über die klinische Prüfung von Lamuran.
Med. Welt 2025
1967
54. THOMPSON, S.: A radioactive method for studying cerebral circulations
Arch. Neurol. 5, 580
1961

55. THOMPSON, S.: Cerebral blood flow assessment with a radioisotope method.
Arch. Neurol. 10, 12
1964
56. THOMPSON, S.: Brain Circulation.
In Sevelius G. Radioisotopes and Circulation.
p. 152
J. & A. Churchill, London
1965
57. VEALL, N., B.F. MALLET: Measurement of cerebral blood flow.
Lancet 1, 1081
1963
58. ZWETSCHNOW, N.: CBF - Autoregulation to Blood Pressure and Intracranial Pressure Variations.
Scand. J. Lab. and Clin. Invest.
Suppl. 102
1968

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. E. Buchborn danke ich für die Mitberichterstattung, Herrn Priv.-Doz. Dr. P. Dieterle für die Übernahme der Berichterstattung.

Herrn Dr. J. Klemm, AOR und Leiter der Röntgenabteilung der II. Med. Universitätsklinik, möchte ich meinen ganz besonderen Dank ausdrücken.

Herr Dr. Klemm stellte mir das Thema zur Verfügung und schuf die Voraussetzungen für die Durchführung dieser Versuchsreihe. Er unterstützte mich in jeder Weise großzügig und hat mir bei der Bearbeitung der Unterlagen, der textlichen Gestaltung und der Durchsicht des Textes wertvolle Hinweise gegeben.

Herrn Prof. Dr. G. Harrer, Direktor der Neurologischen Klinik in Salzburg, danke ich für die Bereitstellung der Patienten, Herrn Dr. U. Melnizky, Neurologische Klinik Salzburg, für die Auswahl des Patientengutes und die bereitwillige Hilfe bei der Beschaffung und Anfertigung klinischer und neurologischer Befunde.

Zu Dank verpflichtet bin ich dem Arbeitsteam München:

Herrn Prof. Dr. G. Fruhmann und Fräulein Dr. C. Ströder für die Erstellung der Blutgasanalysen; Fräulein Dr. E. Brand, Fräulein Dr. M. Dell und Herrn Dr. H.J. Fraitzl für die praktische Tätigkeit am Patienten. Der Doktorandengruppe von Herrn Dr. Klemm: cand. med. Knoll, cand. med. Möhler und cand. med. Ruff; sowie Fräulein U. Förster, Frau I. Kugelberg und Frau G. Zangerl bin ich für Patientenbetreuung, Geräte- und Bluttransport sehr verbunden.

Dank sage ich auch der Firma Boehringer Mannheim, die sich den finanziellen Problemen, der an Zeit und Kosten aufwendigen Untersuchungen, aufgeschlossen zeigte.

LEBENS LAUF

Am 14. März 1941 wurde ich in Nürnberg als Sohn des Dr.ing. Wilhelm Scheuring und seiner Ehefrau Irene, geb. Senckenberg geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich die Volksschulen in Glonn bei Grafing und in Nürnberg.

Im Jahre 1951 trat ich in das Melanchtongymnasium in Nürnberg ein. Ab 1953 besuchte ich nach der Versetzung meines Vaters nach Mülheim/Ruhr das dortige Realgymnasium. Nach einem Ruf meines Vaters an die TU München im Jahre 1955, besuchte ich das Neue Realgymnasium in München. Von 1957 bis 1962 war ich auf dem Realgymnasium LEH Neubuurn/Inn, an dem ich im Jahre 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Im Herbst 1962 begann ich an der TU München das Bauingenieurstudium. Nach einem Autounfall im Jahre 1964 wurde ich ein Semester beurlaubt, danach gab ich dieses Studium auf.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Universität München. Dort bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung im Herbst 1966, im Frühjahr 1968 die zahnärztliche Vorprüfung. Die zahnärztliche Prüfung begann ich im Januar 1971 und beendete sie im Juni 1971 mit Erfolg, ebenfalls an der Universität München.

